Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg
kommissarischer Leiter: Professor Dr.med. P. Polzien

UNTERSUCHUNG DER LIPOPROTEINMUSTER VON NORMALPERSONEN MIT HILFE DER QUANTITATIVEN LIPOPROTEINELEKTROPHORESE UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG VERSCHIEDENER RISIKOFAKTOREN

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Karl-Adolf Haversath
aus Coesfeld

Würzburg, den 23. Dezember 1981

1982

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg
kommissarischer Leiter: Professor Dr.med. P. Polzien

UNTERSUCHUNG DER LIPOPROTEINMUSTER VON NORMALPERSONEN MIT HILFE DER QUANTITATIVEN LIPOPROTEINELEKTROPHORESE UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG VERSCHIEDENER RISIKOFAKTOREN

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Karl-Adolf Haversath
aus Coesfeld

Würzburg, den 23. Dezember 1981

Referent: Professor Dr.med. H. Franke

Korreferent: Professor Dr.med. P. Polzien

Dekan: Professor Dr.med. K.-A. Bushe

Tag der mündlichen Prüfung: 25.2.1982

UNIV. LEIDEN BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

Meiner Frau

in Dankbarkeit gewidmet

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

		Seite
1.	E I N L E I T U N G	1
2.	L I T E R A T U R Ü B E R S I C H T	3
2.1.	LIPIDE IM MITTELPUNKT	3
2.2.	LIPOPROTEINE UND ATHEROGENESE	3
2.3.	EPIDEMIOLOGISCHE UND BIOCHEMISCHE UNTERSUCHUNGEN ZUR SCHUTZFUNKTION DER HDL	4
2.4.	LIPOPROTEINANALYTIK	5
2.4.1.	Einteilung der Fettstoffwechselstörungen in Phänotypen (qualitative Lipoproteinelektrophorese)	5
2.4.2.	Fortschritte in der Lipoproteinanalytik (quantitative Lipoproteinelektrophorese)	5
2.4.3.	Andere Verfahren zur Lipoproteinanalytik	6
2.5.	LIPOPROTEINE UND RISIKOFAKTOREN	7
2.5.1.	Oralkontrazeptiva	7
2.5.2.	Alkohol	9
2.5.3.	Rauchen	10
3.	M A T E R I A L U N D M E T H O D I K	12
3.1.	PROBANDENGUT	12
3.2.	LABORMETHODEN	12
3.3.	DATENVERARBEITUNG	14
4.	E R G E B N I S S E	16
4.1.	ALTER, KÖRPERGEWICHT, KÖRPERGRÖSSE	16

Seite

4.2.	AUSWERTUNG DER LABORBEFUNDE VON GESAMT-CHOLESTERIN UND TRIGLYCERIDEN SOWIE DER LIPOPROTEINE UND DES "ATHEROSKLEROSE-INDEX" OHNE BESONDERE BERÜCKSICHTIGUNG DER RISIKOGRUPPEN (Männer/Frauen)	16
4.2.1.	beta-Cholesterin / alpha-Cholesterin Gesamtcholesterin / alpha-Cholesterin	18
4.3.	VERGLEICH DER LABORWERTE IN VERSCHIEDENEN ALTERSGRUPPEN	18
4.4.	BEFUNDE UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER RISIKOFAKTOREN ORALKONTRAZEPTIVA, ALKOHOL UND NIKOTIN	19
4.4.1	Oralkontrazeptiva	19
4.4.1.1.	Gesamtcholesterin und Triglyceride	20
4.4.1.2.	Lipoproteinmuster	20
4.4.2.	Alkohol	27
4.4.3.	Nikotin	34
5.	D I S K U S S I O N	42
6.	Z U S A M M E N F A S S U N G	47
L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S		I - XII

A B K Ü R Z U N G E N :

HDL	high density Lipoproteine
KHK	koronare Herzkrankheit
LDL	low density Lipoproteine
VLDL	very low density Lipoproteine

1. EINLEITUNG

Kardiovasculäre Erkrankungen stehen in den Statistiken über die Todesursachen in den westlichen Ländern mit an führender Stelle (49, 50, 67).
Es ist hinreichend bekannt, daß ein Zusammenhang zwischen erhöhten Serumcholesterinspiegeln und der Neigung zur frühzeitigen Entstehung der Atherosklerose bzw. koronaren Herzkrankheit besteht (3, 14, 22, 31, 47, 48, 49, 60, 61, 65, 86, 89, 112). Untersuchungen, die einen Zusammenhang zwischen Triglyceriden und der koronaren Herzkrankheit aufzeigen sollten (22, 47, 61, 86, 89), fielen dagegen nicht so eindeutig aus und konnten nur teilweise die Beziehung bestätigen.
Cholesterin, Triglyceride und Phospholipide werden unter dem Sammelbegriff Lipide zusammengefaßt. Sie sind wasserunlöslich und müssen, um mit dem Blutstrom transportiert werden zu können, in eine lösliche Form überführt werden, und zwar dadurch, daß sie an Apoproteine gebunden werden. Diese komplexen Verbindungen mit jeweils definierter Protein- und Lipidzusammensetzung werden als Lipoproteine bezeichnet, wobei je nach Dichte (mit steigender Dichte steigt der Proteingehalt und der Lipidgehalt sinkt) die verschiedenen Fraktionen in Chylomikronen (ohne atherogene Wirkung; wegen ihrer Größe sind sie nicht befähigt, in die Arterienwand einzuwandern), VLDL (very low density lipoproteins), LDL (low density lipoproteins) und HDL (high density lipoproteins) unterteilt werden (49). Die Beschaffenheit des Transportproteins ist in der Atherogenese zweifellos von hoher Bedeutung (28, 49, 110). Man ist heute der Auffassung, daß den LDL eine besonders atherogene Wirkung zukommt (3, 8, 12, 42, 48, 49, 50, 60, 78, 89, 109, 112, 117), während zwischen HDL und Koronarsklerose eine negative Korrelation gefunden wird (1, 3, 8, 12, 17, 21, 26, 48, 49, 60, 75, 78, 79, 80, 83, 89, 102, 109, 112). Dieses gegensätzliche Verhalten der Li-

poproteine führt mehr und mehr zu der Erkenntnis, daß es nicht genügt, die Plasmakonzentrationen einzelner Lipidklassen zu bestimmen, wenn man die Zusammenhänge der degenerativen Gefäßerkrankungen erkennen will, sondern daß sich für eine sinnvolle Fettstoffwechseldiagnostik die Analytik auf definierte Lipoproteineinheiten konzentrieren muß, wobei dem Konzentrationsverhältnis von beta- zu den alpha-Lipoproteinen eine bedeutende Rolle zukommt (28, 48, 76, 110).

Mit Hilfe der quantitativen Lipoproteinelektrophorese nach WIELAND und SEIDEL (110) untersuchten wir die Lipoproteinmuster von Universitätsangestellten in Würzburg. Inwieweit diese durch Risikofaktoren wie Oralkontrazeptiva, Alkohol und Rauchen beeinflußt werden, galt es, in vorliegender Arbeit herauszufinden.

2. LITERATURÜBERSICHT

2.1. LIPIDE IM MITTELPUNKT

Schon früh galt das Hauptinteresse aller Studien dem Zusammenhang erhöhter Plasmacholesterin- bzw. Triglyceridspiegel und der Entwicklung atherosklerotischer Gefäßleiden (48, 78, 84, 95). Die aus epidemiologischen Studien zusammengetragenen Indizien für die Bedeutung einer Erhöhung dieser Lipide bei der Atheroskleroseentstehung führten zu einem eindeutigen Schuldspruch (3, 8, 11, 15, 22, 28, 42, 48, 60, 67, 78, 79, 83).
Obgleich bereits seit Anfang der 50er Jahre bekannt war, daß es von großer Bedeutung ist, in welcher Form Cholesterin und Triglyceride im Plasma transportiert werden (42) und andere Autoren bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit auch damals bereits niedrige HDL-Cholesterinwerte fanden (8, 83), konzentrierte man sich zunächst weiter - wohl weil es an geeigneten Analysemethoden fehlte - auf die Bestimmung der beiden Lipidklassen.

2.2. LIPOPROTEINE UND ATHEROGENESE

Experimente von GOLDSTEIN und BROWN sowie STEIN und STEIN an Kulturen menschlicher Fibroblasten und glatter Muskelzellen haben gezeigt, daß diese Zellen mit spezifischen Rezeptoren (gegen Apo B) ausgestattet sind für die Bindung von LDL-Molekülen (46, 102). Die Lipoproteine werden in die Zelle aufgenommen. Während die Apoproteine durch Lysosomen zu Aminosäuren hydrolysiert werden, werden die Cholesterinester enzymatisch gespalten, so daß freies Cholesterin entsteht, welches die zelluläre Cholesterinsynthese hemmt. Dieser Mechanismus funktioniert bis zu einer gewissen LDL-

Konzentration. Wird diese unphysiologisch hoch, kommt es zur vermehrten Anhäufung von Cholesterin im Zytoplasma (4, 37, 59, 98, 104). Mit Hilfe der HDL wird aus den peripheren Geweben überschüssiges Cholesterin - wie GLOMSET 1968 bereits erkannte - aufgenommen und zur Leber transportiert, wo es anschließend abgebaut wird (37, 40, 59, 79, 80, 98, 104).
Eine wichtige Erkenntnis - die entgegengesetzte biologische Wertigkeit von HDL und LDL - war gewonnen.

2.3. EPIDEMIOLOGISCHE UND BIOCHEMISCHE UNTERSUCHUNGEN ZUR SCHUTZFUNKTION DER HDL

Wie schon erwähnt, machten bereits 1951 BARR et al. in den USA die Beobachtung, daß die HDL-Cholesterinwerte von Patienten mit koronarer Herzkrankheit im Vergleich zu gesunden Personen erniedrigt sind (8). Ein Jahrzehnt später etwa bestätigten GOFMAN und Mitarbeiter diese Beobachtungen (43); von einer Schutzfunktion der HDL sprach man jedoch erst, als 1975 MILLER und MILLER auf die negative Korrelation zwischen Herzinfarkt-Risiko und HDL-Konzentration hinwiesen (79). In der Folgezeit fand diese These mehr und mehr Unterstützung. So standen Untersuchungen von BERG, BØRRESEN und DAHLÉN (12), ONONOGBU (85) sowie RÖSSNER et al. (91), JENKINS et al. (57), BRADBY (17) und BANG et al. (6) im Einklang mit der Theorie von MILLER und MILLER.

Der Zusammenhang zwischen niedrigen HDL-Konzentrationen und koronaren Herzerkrankungen wurde auch deutlich in der großen Verbundsstudie von Albany, Framingham, Evans County, Honolulu und San Franzisko (26), der Framingham-Studie (48) und der Tromsø-Herz-Studie (78).
Die enge Verknüpfung von Atherosklerose (speziell der KHK) und Störungen im Fettstoffwechsel zwingt dazu, diese Störungen möglichst präzise in der Analytik zu erfassen.

2.4. LIPOPROTEINANALYTIK

2.4.1. Einteilung der Fettstoffwechselstörungen in Phänotypen (qualitative Lipoproteinelektrophorese)

Basierend auf der lipoproteinelektrophoretischen Analyse im Färbeverfahren teilten FREDRICKSON et al. 1967 die Hyperlipoproteinämien in fünf verschiedene Phäno-Typen und die beiden Untergruppen IIa und IIb ein (36, 37). Von einem Fortschritt in der Analytik konnte man insofern sprechen, als nicht nur die Plasmalipide berücksichtigt wurden. Als großer Nachteil der Klassifikation nach FREDRICKSON et al. erwies sich jedoch die Vernachlässigung der HDL durch die schlechte Darstellung und quantitative Unterschätzung im Färbeverfahren und die damit verbundene Überbewertung der VLDL und LDL, da nur die Neutralfette Cholesterin und Triglyceride, nicht jedoch die Phospholipide dargestellt wurden (77, 104).

2.4.2. Fortschritte in der Lipoproteinanalytik (quantitative Lipoproteinelektrophorese)

Um ein atherogenes Risiko einschätzen zu können, bedarf es der Quantifizierung der einzelnen Lipoproteinfraktionen (48). War man dafür bislang auf die aufwendige und kostspielige Ultrazentrifuge angewiesen (37), so stellten 1978 WIELAND und SEIDEL eine Methode vor, mit der - bei geringem Zeit- und Arbeitsaufwand - die Lipoproteine elektrophoretisch getrennt und durch Polyanionenpräzipitation dargestellt werden. Die quantitative Bestimmung erfolgt densitometrisch (110).

Die Bestätigung für die Verbesserung der Lipiddiagnostik durch ihre Methode erhielten WIELAND und SEIDEL durch ein Verfahren, bei dem MERTZ und GÖHMANN die neue elektrophoretische Methode (110) mit einer der üblichen elektrophoreti-

schen Methoden durch Anfärbung mit Lipidfarbstoffen (93) an 100 Seren verglichen. Hierbei konnte eindrucksvoll die vollständige und reproduzierbare Lipoproteindarstellung mit Hilfe des neuen Verfahrens nachgewiesen werden, was für die Färbemethode nicht zutraf. Durchschnittlich nur halb erfaßt wurden mit dem älteren Verfahren die HDL-Banden, während die VLDL dreifach überhöht gefunden wurden. MERTZ und GÖHMANN sehen vor allen Dingen in Grenzfällen den Vorteil der neuen Methode, wohingegen die Befunde, ermittelt durch die Färbemethode, einer Korrektur der Aussage bedürfen (77).

Der hohe Wert des neuen Systems zeigt sich auch beim Vergleich seines Variationskoeffizienten (4 %) für das Verhältnis der beta-Lipoproteine zu den alpha-Lipoproteinen (LDL/HDL) mit dem durch die präparative Ultrazentrifuge (17 %) erreichten Wert (110).
Gerade diese LDL/HDL-Ratio, auch "Atheroskleroseindex" genannt, die das Verhältnis der atherogenen Lipoproteine = LDL (3, 8, 28, 42, 48, 50, 60, 78, 100, 112) zu den Lipoproteinen mit antiatherogenem Effekt = HDL (3, 8, 12, 21, 26, 48, 50, 60, 78, 79, 83, 89, 102) angibt, ist für die Einschätzung eines Koronarrisikos so bedeutungsvoll, da sie unter allen Fettstoffwechselparametern am eindeutigsten mit der Häufigkeit von Koronarerkrankungen verknüpft war (28, 116).

2.4.3. Andere Verfahren zur Lipoproteinanalytik

Außer der oben beschriebenen elektrophoretischen Methode nach WIELAND und SEIDEL (110), der Papierelektrophorese mit anschließender Anfärbung und der bereits erwähnten Ultrazentrifuge, existieren weitere Methoden für die Lipoproteinanalytik, die an dieser Stelle nur kurz erwähnt werden sollen: andere elektrophoretische Methoden (55), Präzipitationsverfahren, Immunologische Verfahren, kombinierte Verfahren (Präzipitation-Ultrazentrifuge) und Trübungstests.

2.5. LIPOPROTEINE UND RISIKOFAKTOREN

Es gilt heute als sicher, daß zwischen Lipoproteinen im Plasma und Muskelzellen der Media eine Verbindung über die Intima zustandekommt, die durch Risikofaktoren zunehmend begünstigt wird, und zwar insofern, daß eine Veränderung der Bindung der Endothelzellen am darunterliegenden Bindegewebe eintritt (99).

2.5.1. Oralkontrazeptiva

Ein erhöhtes Myokard-Infarkt-Risiko bei Frauen, die Oralkontrazeptiva eingenommen hatten, konnte in jüngster Zeit mehrfach nachgewiesen werden (10, 71, 72, 73). Um einen Einblick zu gewinnen, welchen Effekt Kontrazeptiva auf die Serumlipide und -lipoproteine ausüben, sind hinreichend Untersuchungen angestellt worden.
Seit längerem wurde immer wieder eine direkte Beziehung von Oralkontrazeptiva zur Plasmakonzentration der Triglyceride beobachtet (27, 39, 64, 94, 96, 103, 108).
AURELL und Mitarbeiter (5) fanden 1966 in ihrer Studie mit einer Gruppe von 8 Frauen im Alter von 18 - 37 Jahren erhöhte Serumwerte sowohl der Triglyceride als auch von Cholesterin und Phospholipiden.
BRODY et al. (19) und später HENNEKENS et al. (52) verzeichneten signifikante Erhöhungen der Triglyceride bei geringfügigem Anstieg des Gesamtcholesterinspiegels.
HAZZARD und sein Team (51) stellten angestiegene Plasma-Triglyceridspiegel bei Frauen mit einem Durchschnittsalter von 25 Jahren fest, nachdem sie zwei Wochen lang unter Medikation mit Oralkontrazeptiva gestanden hatten.
Anhand einer Studie mit einem größeren Kollektiv bestätigten STOKES et al. (105) die vorher gemachten Beobachtungen. Sie unterstützten ferner die Hypothese, daß bei den Östrogen-Progesteron-Gemischen der Oralkontrazeptiva die Östro-

genkomponente allein für einen Anstieg des Triglyceridspiegels verantwortlich zu machen sei (19, 39, 69, 94, 100). Die meisten Pillen mit einem hohen Östrogengehalt bewirkten die höchsten Triglycerid-Werte, die meisten mit einem hohen Progesterongehalt hingegen die höchsten Cholesterin-Werte (105).
LARSSON-COHN et al. (69) beobachteten die Beeinflussung der Lipide und Lipoproteine durch Oralkontrazeptiva mittels unterschiedlicher Kombinationen im Konzentrationsverhältnis Östrogene/Gestagene. Sie bekräftigten die Aussagen bezüglich der Triglycerid- und Cholesterinveränderungen. Reduzierte HDL-Cholesterin- und HDL-Phospholipidspiegel fanden sie in der Gruppe, in der der Gestagengehalt am größten war.

Um zu analysieren, welcher Fraktion der kombinierten Östrogen-Progesteron-Ovulationshemmer ein Sinken der HDL-Werte zuzuschreiben ist, führten BRADLEY und seine Mitarbeiter (18) eine Studie an 4978 Frauen im Alter von 21 - 62 Jahren durch. Sie fanden, daß die HDL-Werte durch höhere Östrogendosierungen stiegen und umgekehrt durch eine größere Progesterondosis abfielen.
ARNTZENIUS et al. (2), Van GENT et al. (106) sowie HENNEKENS et al. (52) berichteten gleichermaßen von inversen Beziehungen zwischen Oralkontrazeptiva und HDL-Cholesterin-Spiegeln, während MORRISON und seine Arbeitsgruppe (82) bei einer allerdings geringen Anzahl 12 - 19jähriger Frauen durch Einnahme von Ovulationshemmern leicht erhöhte HDL- und LDL-Cholesterin-Spiegel vorfanden.
Auffällig erhöhte LDL- und VLDL-Werte bei geringer Gesamtcholesterinerhöhung waren das Ergebnis einer Studie von WYNN et al. (113, 114) an 102 Frauen, die Kontrazeptiva über drei Monate hin eingenommen hatten. Den relativ geringen Anstieg des Gesamtcholesterinspiegels bei deutlich erhöhter LDL-Fraktion führte man auf einen Abfall der HDL-Fraktion zurück (5, 114).

2.5.2. Alkohol

Eine Erhöhung der HDL-Werte durch Alkoholkonsum bei gleichzeitiger Reduktion der LDL-Fraktion ist seit längerer Zeit bekannt.
Schon 1969 stellten JOHANSSON und LAURELL (58) anhand einer Studie in Malmö, Schweden, deutlich positive Korrelationen zwischen HDL und mäßigem Alkoholkonsum fest.
Die Richtigkeit dieser Erkenntnisse wurde eindeutig bekräftigt durch Beobachtungen von BRADLEY et al. (18), BELFRAGE et al. (9), BERG und JOHANSSON (13), YANO et al. (115), HULLEY et al. (56) sowie CASTELLI und seinen Mitarbeitern in der Cooperative Lipoprotein Phenotyping Study (25) in den fünf Bevölkerungsgruppen von Albany, Evans County, Framingham, Honolulu und San Francisco. Außer einer eindrucksvollen positiven Beziehung zwischen Alkohol und HDL-Cholesterin fand man in dieser Studie übereinstimmend niedrige LDL-Cholesterin-Spiegel. Auswirkungen auf VLDL-Cholesterin waren dagegen unbeachtlich. Alkohol hatte zwar einheitlich einen positiven Einfluß auf Triglyceride, jedoch waren die Verknüpfungen deutlich schwächer als die zwischen Alkohol und HDL-Cholesterin.
WILLIAMS et al. (111) stellten fest, daß die HDL-Cholesterinwerte ihrer Probanden zwischen 51 und 61 mg/dl schwankten, je nachdem, ob die betreffende Person dem Alkohol in keiner Weise zusprach oder aber diesen regelmäßig trank.

MORRISON et al. (82) prüften die Seren von Schulkindern im Alter von 12 - 19 Jahren auf ihre Beeinflussung durch Alkohol. HDL-Cholesterin- und Triglycerid-Spiegel fanden sie erhöht im Vergleich zu den Nichttrinkern, die LDL-Cholesterin-Spiegel zeigten niedrige Werte, während die Gesamtcholesterinkonzentrationen unbeeinflußt blieben. Sämtliche Unterschiede waren zwar nicht signifikant, was man jedoch damit zu begründen versuchte, daß Häufigkeit und Menge des Alkoholkonsums nicht vergleichbar waren mit denen wie z.B. in Studien von CASTELLI (25) und YANO (115).

Die Beziehungen von Alkohol mit HDL-Cholesterin (positiv) und LDL-Cholesterin (negativ) vermochten zum großen Teil seine negative Korrelation mit der koronaren Herzkrankheit zu erklären (7, 66, 101, 115).

2.5.3. Rauchen

Eine enge Verknüpfung von Rauchgewohnheiten mit der koronaren Herzkrankheit wurde durch epidemiologische Untersuchungen aufgezeigt (20, 32, 33, 34, 74, 92).
KARVONEN et al. (62) fanden vor etwa 25 Jahren die Serumcholesterinwerte ihrer Raucher erhöht.
GOFMAN et al. (41) kamen zu dem gleichen Ergebnis wie übrigens viele andere Autoren nach ihnen auch (29, 30, 44, 53, 87, 88, 104, 107).
BOYLE et al. (16) untersuchten die Beziehungen des Rauchens zum Cholesterinspiegel und zu den beta-Lipoproteinen (LDL) und fanden die Werte dieser beiden Parameter erhöht.
POZNER und BILLIMORIA (88) stellten fest, daß durch Rauchgewohnheiten die LDL bei Frauen stärker erhöht waren als bei Männern, die VLDL dagegen bei Männern einen stärkeren Anstieg aufwiesen. Auffällig in ihren Beobachtungen war zudem ein deutlicher Trend zu erhöhten Triglycerid- und erniedrigten alpha-Lipoprotein-Spiegeln (HDL).
GARRISON et al. (38) erforschten vor nicht allzu langer Zeit in "The Framingham Offspring Study" an einem großen Kollektiv männlicher und weiblicher Probanden im Alter von 20 - 49 Jahren die Beziehungen zwischen Zigarettenrauchen und HDL-Cholesterin und erhielten deren inverse Beziehung eindeutig bestätigt. Sie erkannten, daß, sobald starke Alkoholtrinker aus dem Untersuchungsgut eliminiert wurden, die negative Beziehung zwischen der Anzahl gerauchter Zigaretten und HDL-Cholesterin eine deutliche Signifikanz aufwies.
GOLDBOURT und MEDALIE (44) kamen in einer weiteren großen Studie zu ähnlichen Resultaten, die ferner auch von anderen Autoren bestätigt wurden (2, 16, 18, 20, 35, 56, 97, 104, 106, 111).

MORRISON et al. (82) bemerkten bei der Untersuchung ihrer 12 - 19jährigen, daß, bedingt durch Rauchen, die durchschnittlichen HDL-Cholesterin-Werte ca. 6 mg/dl niedriger und die LDL-Cholesterin-Werte ca. 4 mg/dl höher lagen. Ebenfalls erhöht wurden die Triglycerid-Spiegel vorgefunden, während die Gesamtcholesterinwerte keine Unterschiede zeigten.

3. MATERIAL UND METHODIK

3.1. PROBANDENGUT

Zur Durchführung dieser Arbeit standen 257 Probanden, 169 weibliche und 88 männliche, zur Verfügung, die wir anläßlich einer Einstellungsuntersuchung in der betriebsärztlichen Untersuchungsstelle der Universität Würzburg auswählten. Jede der untersuchten Personen hatte in einem Erhebungsbogen detaillierte Fragen zu beantworten, wobei für uns von besonderem Interesse war, ob der Proband regelmäßig rauchte, Alkohol trank oder, falls er weiblichen Geschlechts war, Oralkontrazeptiva einnahm.

Die Altersverteilung der Probanden war wie folgt (Tabelle 1):

Tabelle 1: Altersverteilung der Probanden

Alter	Zahl der Probanden	prozentualer Anteil
15 - 20 Jahre	86	33,5 %
21 - 25 Jahre	107	41,6 %
26 - 30 Jahre	33	12,8 %
über 30 Jahre	31	12,1 %
	257	100,0 %

3.2. LABORMETHODEN

Die Seren aller Probanden, die sich nach 12stündigem Fasten einer Blutentnahme zu unterziehen hatten, wurden von uns mit einer von WIELAND und SEIDEL (110) veröffentlichten lipo-

proteinelektrophoretischen Technik auf ihre Lipoproteinzusammensetzung untersucht.
Bei dieser Methode werden die Lipoproteine in einem albuminhaltigen Agarmedium (Agarose-Gel) elektrophoretisch getrennt und die einzelnen Fraktionen durch Polyanionenpräzipitation deutlich voneinander sichtbar gemacht. Mit Hilfe eines Densitometers kann man die einzelnen Banden quantitativ reproduzierbar bestimmen.

Wir bedienten uns zur Auswertung des "Liposcript"-Densitometers der Fa. Hirschmann. Für die Serumlipoproteinelektrophorese verwendeten wir das jetzt kommerziell erhältliche Testsystem "Lipidophor all in 12" (Fa. Immuno Diagnostika GmbH, Heidelberg), bestehend aus Agarosestegen, die mit Stanzungen zum Einfüllen der Proben versehen sind, einem Medium aus Agarose, einem Elektrophoresepuffer und Präzipitationslösungen. Die Laufbedingungen sind mit 90 Minuten, 10 V/cm und 40 mA festgesetzt.
Gleiche Teile Serum und Agarosemedium werden gemischt und hiervon 10 µl in die Startrinne der oben erwähnten Stege gegeben. Nach beendeter Laufzeit werden die Stege für eine Stunde mit Lösung 1 (= Natrium - Phosphorwolframat 1,8 %; $MgCl_2$ 0,18 mol/l; NaCl 0,07 mol/l; pH = 7,2) überschichtet, die danach durch Lösung 2 (mit einem NaCl-Gehalt von 1,7 mol/l bei sonst gleichen Anteilen und gleichem pH-Wert) ersetzt wird. Anschließend wird die densitometrische Auswertung der Lipoproteinelektropherogramme vorgenommen, wobei sich die Lipoproteinkonzentrationen sowie die Cholesterinkonzentrationen der einzelnen Fraktionen aus dem relativen Anteil der alpha-, präbeta- und beta-Lipoproteinbanden am Gesamtintegral und dem Serumgesamtcholesterinwert ermitteln lassen.
Die Kenntnis eines beinahe konstanten prozentualen Cholesteringehaltes der einzelnen Lipoproteine (alpha-Lipoproteine: 18 %, beta-Lipoproteine: 45 %, präbeta-Lipoproteine: 15 %) (23, 24, 37) und der Unterschied in der Beziehung zwischen

Lipoproteinkonzentrationen und Flächenintegral (f-beta: f-präbeta: f-alpha wie 4,7 : 8,29 : 4,28) (110) erlauben es, die tatsächlichen Cholesterinwerte der drei Lipoproteinfraktionen nach der jeweiligen Formel A (a · f-beta), B (b · f-präbeta) und C (c · f-alpha) multipliziert jeweils mit dem Korrekturfaktor f2 (= tatsächliches Gesamtcholesterin : virtuelles Gesamtcholesterin) zu errechnen. Dabei entsprechen A, B und C beim Lipidophorsystem den beta-, präbeta- und alpha-Lipoproteingipfeln in %, a mit 0,45, b mit 0,15 und c mit 0,18 bedeuten den prozentualen Cholesteringehalt der beta-, präbeta- und alpha-Lipoproteine in Hundertstel. Der virtuelle Gesamtcholesterinwert ergibt sich durch Addition von A (a · f-beta) + B (b · f-präbeta) + C (c · f-alpha). Durch Division der tatsächlichen Cholesterinwerte durch die entsprechenden prozentualen Cholesteringehalte der beta-, präbeta- bzw. alpha-Lipoproteine (a, b bzw. c) in Hundertstel läßt sich die Konzentration der Lipoproteinfraktionen errechnen.
Die Serumkonzentrationen von Cholesterin und Triglyceriden ermittelten wir auf dem Autoanalyzer SMA 6/60 der Fa. Technicon, Bad Vilbel, Gesamtcholesterin mit der CHOD-PAP-Methode, Triglyceride vollenzymatisch (Fa. Boehringer, Mannheim).

3.3. DATENVERARBEITUNG

Die Auswertung der Laborwerte und der den Fragebögen entnommenen Angaben wurde im Rechenzentrum der Universität Würzburg (Rechenanlage TR 440) vorgenommen, wobei die Programmsysteme PSYST 200 (Rausche) und MEDAS, Programmsystem zur graphischen Darstellung und statistischen Auswertung von medizinischen Daten (Haubitz), zur Anwendung kamen.

Folgende Rangtests wurden durchgeführt:

- U-Test von MANN und WHITNEY
  (Test auf Verschiedenheit einer Variablen
  in zwei unabhängigen Kollektiven)
- SPEARMANNsche Rangkorrelation zur Prüfung
  von Zusammenhängen

Außerdem stellten wir eine Untersuchung an anhand der Zweifaktoriellen Varianzanalyse bei vollständig gekreuzten Faktoren.
Es wurden die Mittelwerte, deren Streuung und die Streuung der Mittelwertstreuung bestimmt.
Als signifikant wurden die Testergebnisse angesehen, die einen Wert von $p < 0{,}05$ aufwiesen.

4. ERGEBNISSE

4.1. ALTER, KÖRPERGEWICHT, KÖRPERGRÖSSE

Das Durchschnittsalter all unserer 257 Probanden lag bei 24,4 Jahren, der Mittelwert des Körpergewichts betrug 62,4 kg, während wir für die Körpergröße einen durchschnittlichen Wert von 169,9 cm errechneten.

4.2. AUSWERTUNG DER LABORBEFUNDE VON GESAMTCHOLESTERIN UND TRIGLYCERIDEN SOWIE DER LIPOPROTEINE UND DES "ATHEROSKLEROSEINDEX" OHNE BESONDERE BERÜCKSICHTIGUNG DER RISIKOGRUPPEN (Männer/Frauen)

Die Analyse des Gesamtcholesterins ergab für Männer (MW = 176 mg/dl) und Frauen (MW = 177 mg/dl) keine signifikanten Unterschiede, während der mittlere Triglyceridwert bei Männern (MW = 91,7 mg/dl) und Frauen (MW = 81,2 mg/dl) signifikant verschieden war ($p < 0,03$).
Keine signifikanten Unterschiede ergaben Vergleiche von beta-Cholesterin bei Männern (MW = 117 mg/dl) und Frauen (MW = 115 mg/dl).
Präbeta-Cholesterin von Männern und Frauen (MW = 12,3 mg/dl : MW = 8,60 mg/dl) sowie alpha-Cholesterin (MW = 47,0 mg/dl : MW = 53,5 mg/dl) zeigten deutlich signifikante Unterschiede ($p < 0,00001$ bzw. $p < 0,0009$).
Folglich ergab auch der Vergleich der beta-Lipoproteine der Männer (MW = 260 mg/dl) und Frauen (MW = 256 mg/dl) keine signifikante Verschiedenheit, wohingegen wir bei der Analyse der präbeta-Lipoproteine (Männer MW = 82,1 mg/dl, Frauen MW = 57,3 mg/dl) mit $p < 0,00001$, der alpha-Lipoproteine (Männer MW = 261 mg/dl, Frauen MW = 297 mg/dl) mit $p < 0,0009$

Tabelle 2: Mittelwerte und Quantile 3 % - 97 % von Gesamtcholesterin, Triglyceriden, Lipoproteinen und deren Cholesterinfraktionen sowie der Quotienten beim Gesamtprobandengut und beim direkten Vergleich Männer und Frauen

	Gesamtkollektiv n = 257 mg/dl	Männer n = 81 mg/dl	Frauen n = 176 mg/dl	Signifikanz (Vergleich Männer und Frauen)
Gesamtcholesterin	177	176 122 - 230	177 123 - 240	n.s.
Triglyceride	84,5	91,7 36,3-186	81,2 37,3-184	$p < 0,03$
beta-Cholesterin	116	117 77,4-165	115 71,5-173	n.s.
präbeta-Cholesterin	9,77	12,3 0,80-26,6	8,60 1,20-24,8	$p < 0,00001$
alpha-Cholesterin	51,4	47,0 27,7-69,8	53,5 29,8-82,8	$p < 0,0009$
beta-Lipoproteine	257	260 172 - 366	256 159 - 384	n.s.
präbeta-Lipoproteine	65,2	82,1 6,80-181	57,3 10,6-165	$p < 0,00001$
alpha-Lipoproteine	286	261 154 - 388	297 167 - 461	$p < 0,0009$
beta-Lipoproteine/ alpha-Lipoproteine	0,96	1,04 0,60-1,60	0,93 0,40-1,60	$p < 0,003$
beta-Cholesterin/ alpha-Cholesterin	2,42	2,63 1,01-3,89	2,32 1,00-3,76	$p < 0,002$
Gesamtcholesterin/ alpha-Cholesterin	3,63	3,91 2,05-4,98	3,50 1,42-5,29	$p < 0,0003$

und letztlich des "Atheroskleroseindexes" beta-Lipoproteine/alpha-Lipoproteine (Männer MW = 1,04, Frauen MW = 0,93) mit $p < 0,003$ hohe Signifikanzen beobachteten (Tabelle 2).

4.2.1. beta-Cholesterin / alpha-Cholesterin
Gesamtcholesterin / alpha-Cholesterin

Die Ergebnisse zweier weiterer Quotienten, die wir in unsere Auswertung aufnahmen, erbrachten ebenfalls deutliche Signifikanzen, nämlich mit $p < 0,002$ für die Ratio beta-Cholesterin / alpha Cholesterin (Männer / Frauen = MW 2,63 / MW 2,32) und $p < 0,0003$ für das Verhältnis Gesamt-Cholesterin / alpha-Cholesterin (Männer / Frauen = MW 3,91 / MW 3,50) (Tabelle 2).

4.3. VERGLEICH DER LABORWERTE IN VERSCHIEDENEN ALTERSGRUPPEN

Wir versuchten anschließend festzustellen, wie sich die einzelnen durchschnittlichen Werte in Abhängigkeit vom Alter ändern, verzichteten dabei jedoch wegen der relativ geringen Probandenzahl in den beiden höheren Altersgruppen auf eine Unterteilung in Männer und Frauen.
Signifikante Unterschiede ($p < 0,02$ bzw. $p < 0,04$) ergab die Analyse des Gesamtcholesterins im Vergleich von 15 - 20jährigen (MW = 173 mg/dl) bzw. 21 - 25jährigen (MW = 176 mg/dl) und über 30 Jahre alten Personen (MW = 191 mg/dl). Beta-Cholesterin von 21 - 25jährigen (MW = 114 mg/dl) und Probanden, die mehr als 30 Jahre alt waren (MW = 125 mg/dl), erwies sich ebenfalls als signifikant verschieden mit $p < 0,04$, daraus folgend auch der Vergleich der beta-Lipoproteine mit $p < 0,04$ (21 - 25jährige MW = 253 mg/dl, über 30jährige MW = 278 mg/dl).

Bei sämtlichen anderen Gegenüberstellungen wurden in den verschiedenen Altersgruppen keine signifikanten Unterschiede deutlich (Tabelle 3).

Tabelle 3: Mittelwerte von Gesamtcholesterin, Triglyceriden, Lipoproteinen und deren Cholesterinfraktionen sowie der Quotienten in verschiedenen Altersgruppen

	15-20 J. n = 86 mg/dl	21-25 J. n = 107 mg/dl	26-30 J. n = 33 mg/dl	über 30 J. n = 31 mg/dl
Gesamt-Cholesterin	173	176	177	191
Triglyceride	79,2	85,9	76,6	102
beta-Cholesterin	113	114	117	125
präbeta-Cholesterin	9,50	9,68	8,65	11,5
alpha-Cholesterin	50,1	52,0	50,8	53,8
beta-Lipoproteine	252	253	261	278
präbeta-Lipoproteine	63,3	64,5	57,6	76,4
alpha-Lipoproteine	278	288	282	299
beta-Lipoproteine / alpha-Lipoproteine	0,98	0,93	0,98	1,02
beta-Cholesterin / alpha-Cholesterin	2,44	2,33	2,48	2,57
Gesamtcholesterin / alpha-Cholesterin	3,66	3,54	3,67	3,81

4.4. BEFUNDE UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER RISIKOFAKTOREN ORALKONTRAZEPTIVA, ALKOHOL UND NIKOTIN

4.4.1. Oralkontrazeptiva

Beim Vergleich der beiden Kollektive von Frauen, die keine Ovulationshemmer einnahmen, und denen, die solche regelmäßig einnahmen, betrug das Verhältnis 128 : 41, d.h. 24,2 % aller Frauen unseres Probandengutes nahmen ein solches Medikament. 7 Frauen hatten keine Angaben gemacht.

Wir fanden keine bedeutenden Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bezüglich Körpergröße und Körpergewicht; die durchschnittliche Körpergröße betrug 166,0 cm, das durchschnittliche Körpergewicht 58,0 kg. Das Durchschnittsalter der Frauen, die keine "Pille" nahmen, betrug 22,1, das der Frauen, die diese nahmen, hingegen 23,2 Jahre.

4.4.1.1. Gesamtcholesterin und Triglyceride

Der mittlere Gesamtcholesterinwert lag bei den Frauen, die derartige Ovulationshemmer nahmen, mit 185 mg/dl im Vergleich zu den anderen mit 174 mg/dl zwar höher, war jedoch nicht signifikant verschieden (Abb. 1), hochsignifikante Unterschiede ($p < 0,0002$) ergaben jedoch die Werte für die Triglyceride (Frauen mit Kontrazeptiva MW = 101 mg/dl, Frauen ohne Kontrazeptiva MW = 75,1 mg/dl) (Abb. 2).

4.4.1.2. Lipoproteinmuster

Der Vergleich des beta-Cholesterins erbrachte einen signifikanten Unterschied von $p < 0,02$ bei den beiden untersuchten Kollektiven (Frauen mit Kontrazeptiva MW = 123 mg/dl, Frauen ohne Kontrazeptiva MW = 112 mg/dl), während die Gegenüberstellung des präbeta-Cholesterins (Frauen mit Kontrazeptiva MW = 9,19 mg/dl, Frauen ohne Kontrazeptiva MW = 8,45 mg/dl) und des alpha-Cholesterins (Frauen mit Kontrazeptiva MW = 52,5 mg/dl, Frauen ohne Kontrazeptiva MW = 54,0 mg/dl) keine Signifikanz aufzeigte (Abb. 3, 4, 5).

Die Werte der beta-Lipoproteine waren deutlich signifikant verschieden (Frauen, die die "Pille" nahmen, MW = 274 mg/dl, Frauen, die keine "Pille" nahmen, MW = 248 mg/dl, $p < 0,023$), dagegen ergaben die Mittelwerte der präbeta- und alpha-Lipoproteine keine deutlichen Unterschiede (Frauen mit "Pille" MW = 61,2 bzw. 292 mg/dl, Frauen ohne "Pille" MW 56,3 bzw. 300 mg/dl) (Abb. 6, 7, 8).

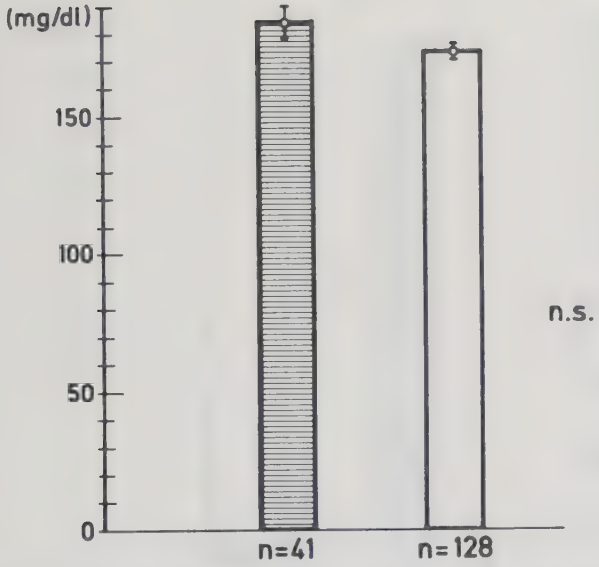

Abb. 1: Serum-Gesamtcholesterin (mg/dl) bei Frauen mit ▤ und ohne □ Ovulationshemmereinnahme

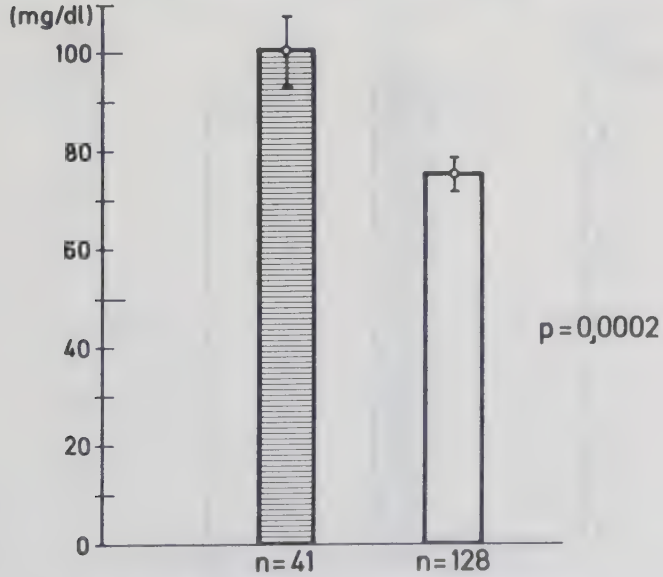

Abb. 2: Serum-Triglyceride (mg/dl) bei Frauen mit ▤ und ohne □ Ovulationshemmereinnahme

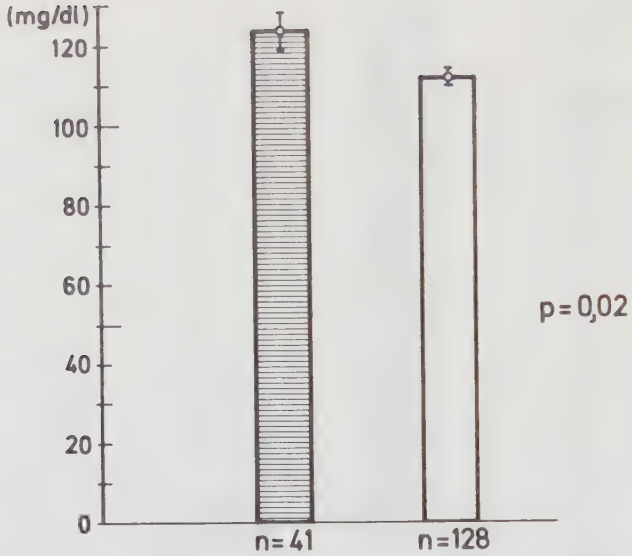

Abb. 3: beta-Cholesterin (mg/dl) bei Frauen mit ▤ und ohne □ Ovulationshemmereinnahme

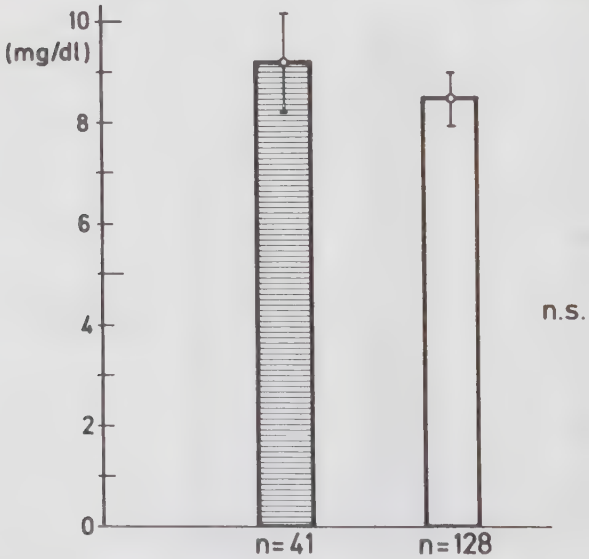

Abb. 4: präbeta-Cholesterin (mg/dl) bei Frauen mit ▤ und ohne □ Ovulationshemmereinnahme

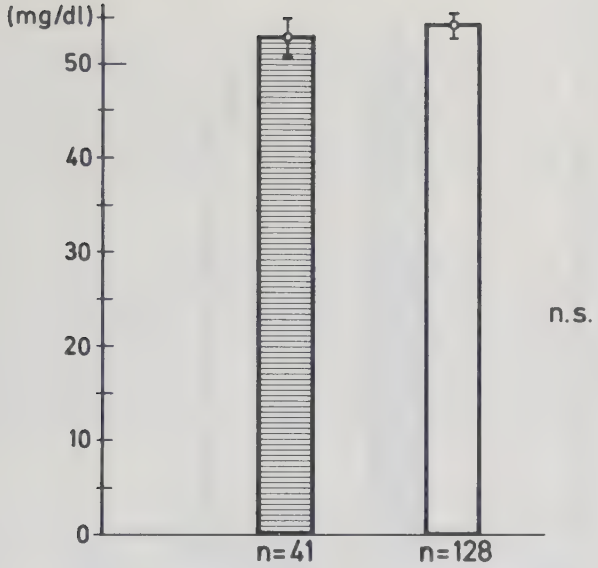

Abb. 5: alpha-Cholesterin (mg/dl) bei Frauen mit ▤ und ohne ☐ Ovulationshemmereinnahme

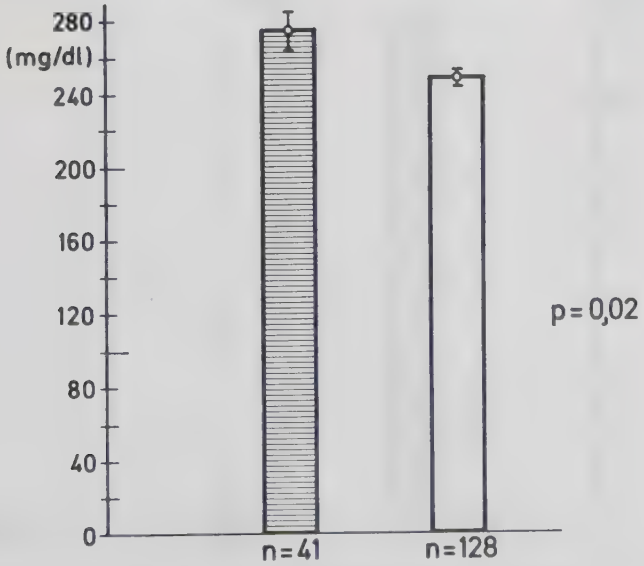

Abb. 6: beta-Lipoproteine (mg/dl) bei Frauen mit ▤ und ohne ☐ Ovulationshemmereinnahme

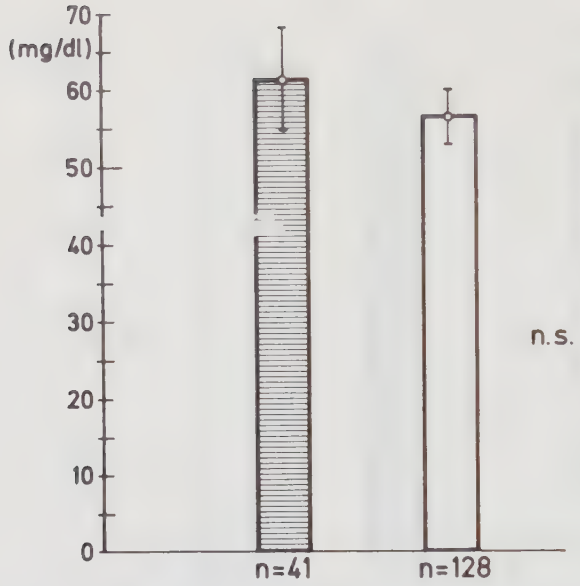

Abb. 7: präbeta-Lipoproteine (mg/dl) bei Frauen mit ▤ und ohne □ Ovulationshemmereinnahme

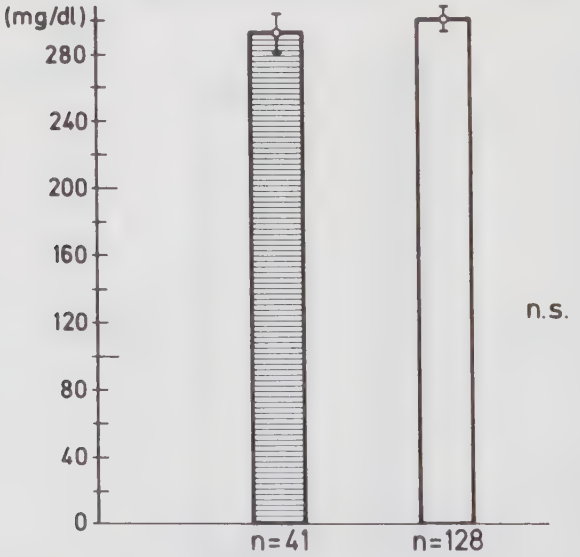

Abb. 8: alpha-Lipoproteine (mg/dl) bei Frauen mit ▤ und ohne □ Ovulationshemmereinnahme

Die Ergebnisse des Quotienten von beta-Lipoproteine / alpha-Lipoproteine zeigten zwar höhere Werte bei den Frauen, die Kontrazeptiva nahmen (MW = 0,99), sie waren allerdings nicht signifikant verschieden, verglichen mit den Werten derjenigen, die kein solches Medikament einnahmen (MW = 0,88) (Abb. 9).
Bei den beiden anderen Quotienten sahen wir beim Verhältnis beta-Cholsterin / alpha-Cholesterin eine Signifikanz von $p < 0,04$ (Frauen mit "Pille" MW = 2,48, Frauen ohne "Pille" MW = 2,22), bei der Betrachtung von Gesamtcholesterin / alpha-Cholesterin eine leichte Signifikanz von $p < 0,05$ (Frauen mit "Pille" MW = 3,67, Frauen ohne "Pille" MW = 3,39) (Abb. 10, 11).

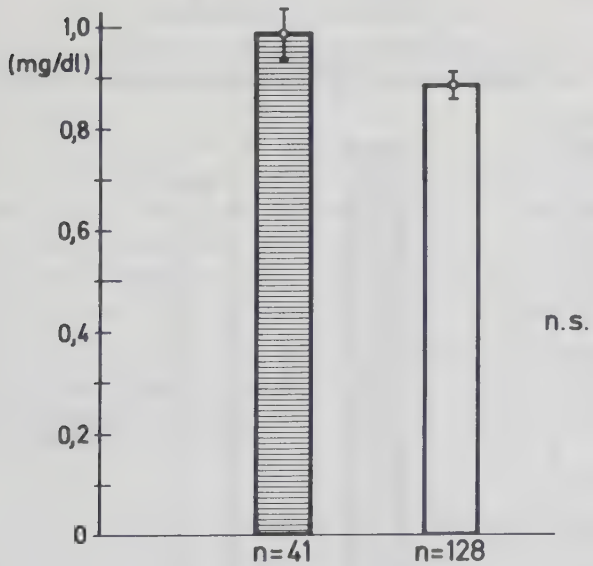

Abb. 9: beta-Lipoproteine / alpha-Lipoproteine bei Frauen mit ▤ und ohne □ Ovulationshemmereinnahme

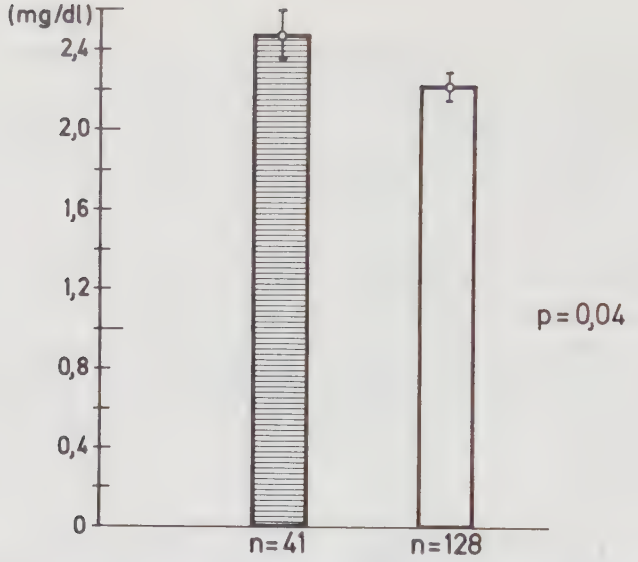

Abb. 10: beta-Cholesterin / alpha-Cholesterin bei Frauen mit ▤ und ohne □ Ovulationshemmereinnahme

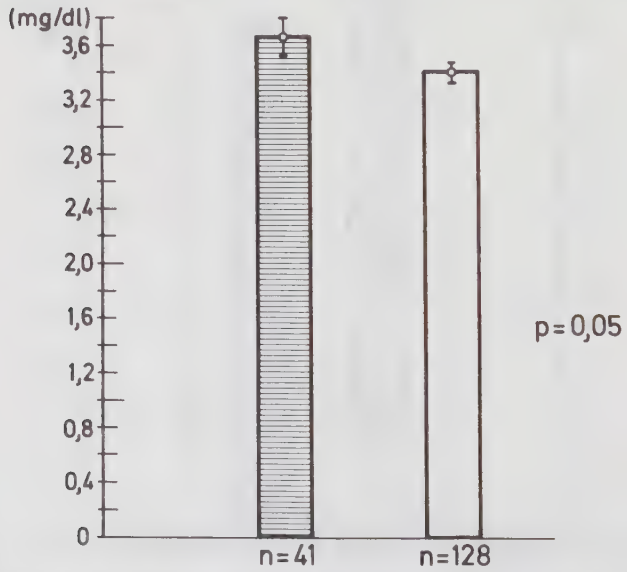

Abb. 11: Gesamtcholesterin / alpha-Cholesterin bei Frauen mit ▤ und ohne □ Ovulationshemmereinnahme

4.4.2. Alkohol

Bei der Betrachtung, inwieweit tägliche Alkoholzufuhr einen Einfluß auf Gesamtcholesterin, Triglyceride sowie das Lipoproteinmuster mit den drei Quotienten ausübt, stellten wir zwei Testgruppen einander gegenüber, einmal die Personen, die regelmäßig Alkohol tranken, auf der anderen Seite diejenigen, die dem Alkohol in keiner Weise oder aber nur unregelmäßig zusprachen.
Das Verhältnis der Alkoholtrinker zu ihrem Vergleichskollektiv betrug im Gesamtprobandengut 34 : 214. Von neun Personen lagen uns keine deutlichen Auskünfte vor. Aufgeteilt in je zwei männliche und weibliche Gruppen, lauteten die Relationen der Alkoholtrinker zu den Nichttrinkern bei den Männern 29 : 50, bei den Frauen 5 : 164.
Um durch einigermaßen günstige Verhältnisse aussagekräftige Angaben machen zu können, beschränkten wir unsere Studie der Beeinflussung der verschiedenen Parameter durch Alkoholkonsum auf die männlichen Probanden.
Das Durchschnittsalter derjenigen, die regelmäßig ein alkoholisches Getränk zu sich nahmen, betrug 29,7 Jahre, das durchschnittliche Körpergewicht 71,2 kg, der Mittelwert für die Körpergröße lag bei 177,6 cm.
Beim Vergleichskollektiv lauteten die Werte 25,4 Jahre, 71,3 kg und 178,1 cm für Alter, Gewicht und Größe.

Der direkte Vergleich der verschiedenen Parameter bei Alkoholtrinkern und sogenannten "Abstinenzlern" ergab keinerlei signifikante Unterschiede (Tabelle 4, Abb. 12 - 22).

Tabelle 4: Vergleich der Lipid- und Lipoproteinwerte von männlichen Alkoholtrinkern und Nichttrinkern

	Alkohol-trinker n = 29 mg/dl	Nicht-trinker n = 50 mg/dl	Signifikanz
Gesamtcholesterin	183	171	n.s.
Triglyceride	96,2	88,6	n.s.
beta-Cholesterin	120	113	n.s.
präbeta-Cholesterin	12,7	12,0	n.s.
alpha-Cholesterin	49,6	45,9	n.s.
beta-Lipoproteine	268	252	n.s.
präbeta-Lipoproteine	85,0	80,2	n.s.
alpha-Lipoproteine	275	255	n.s.
beta-Lipoproteine / alpha-Lipoproteine	1,01	1,04	n.s.
beta-Cholesterin / alpha-Cholesterin	2,58	2,61	n.s.
Gesamt-Cholesterin / alpha-Cholesterin	3,84	3,89	n.s.

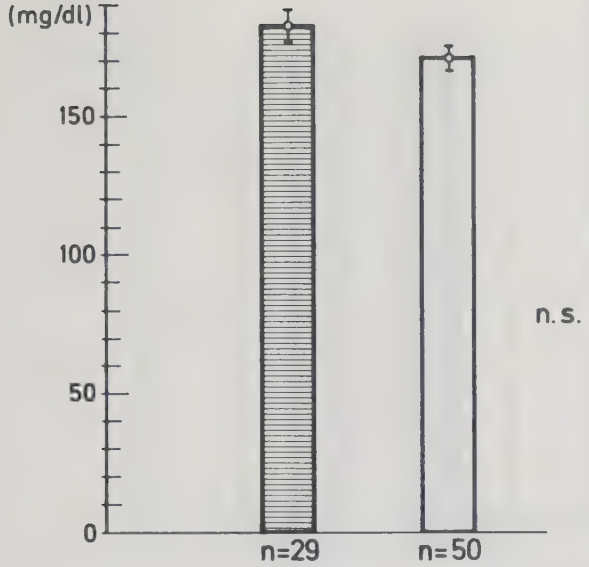

Abb. 12: Serum-Gesamtcholesterin (mg/dl) bei Alkoholtrinkern ▤ und Nichttrinkern □

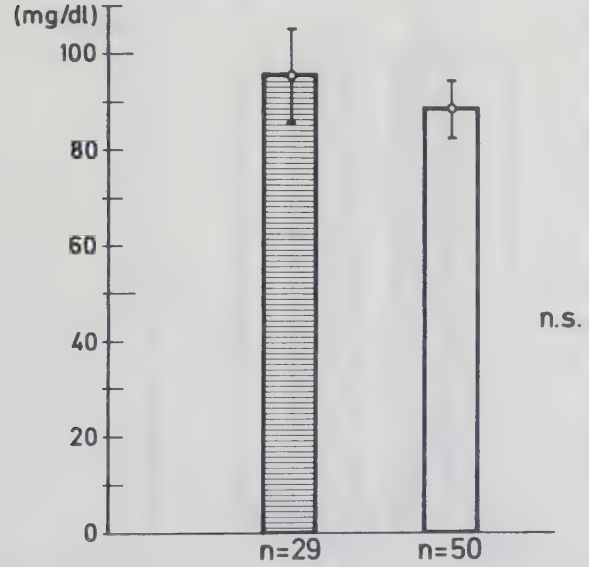

Abb. 13: Serum-Triglyceride (mg/dl) bei Alkoholtrinkern ▤ und Nichttrinkern □

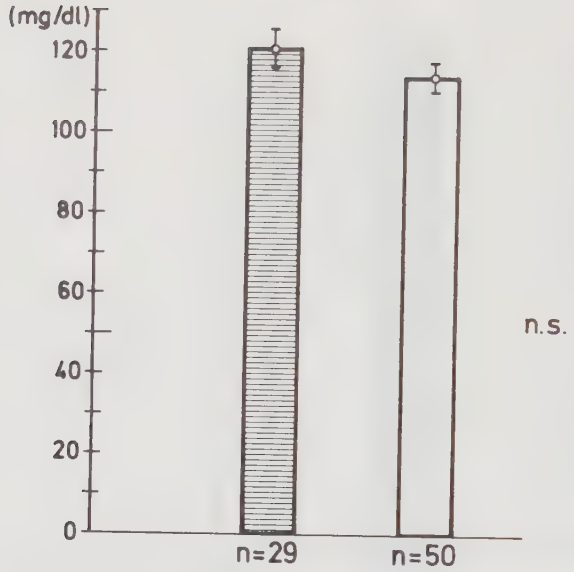

Abb. 14: beta-Cholesterin (mg/dl) bei Alkoholtrinkern ▤ und Nichttrinkern □

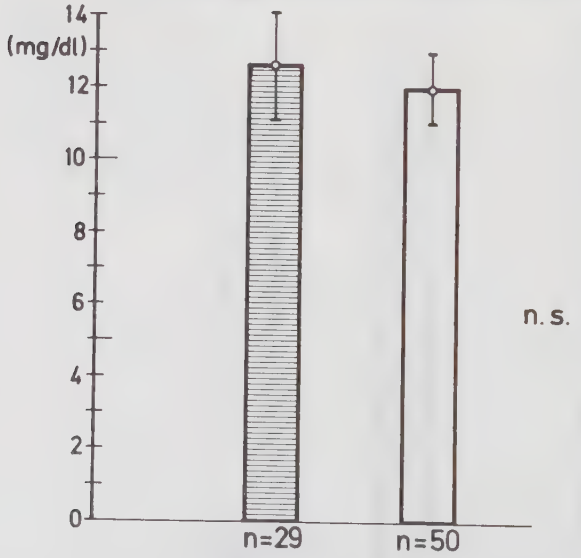

Abb. 15: präbeta-Cholesterin (mg/dl) bei Alkoholtrinkern ▤ und Nichttrinkern □

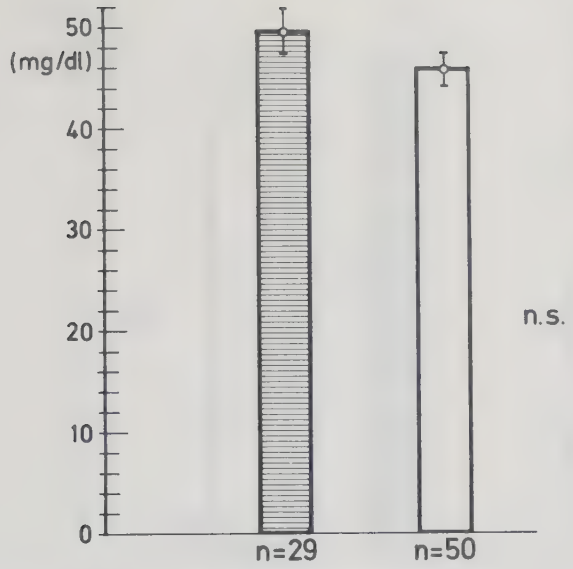

Abb. 16: alpha-Cholesterin (mg/dl) bei Alkoholtrinkern ▤ und Nichttrinkern □

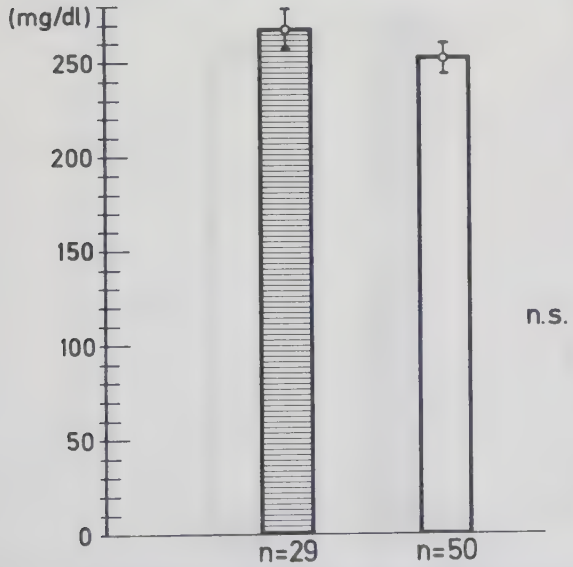

Abb. 17: beta-Lipoproteine (mg/dl) bei Alkoholtrinkern ▤ und Nichttrinkern □

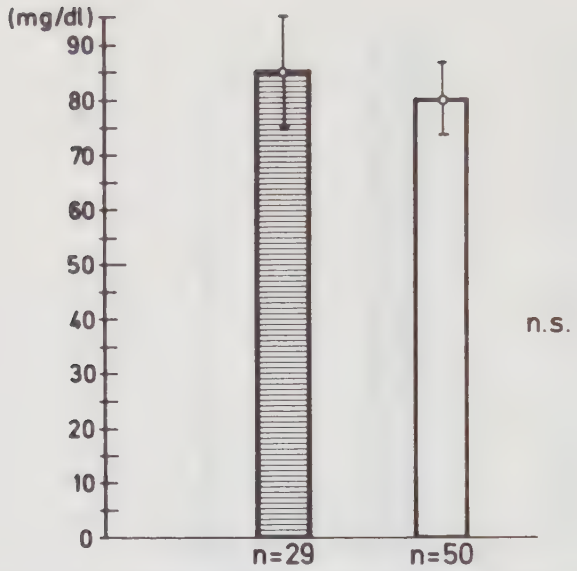

Abb. 18: präbeta-Lipoproteine (mg/dl) bei Alkoholtrinkern ▤ und Nichttrinkern □

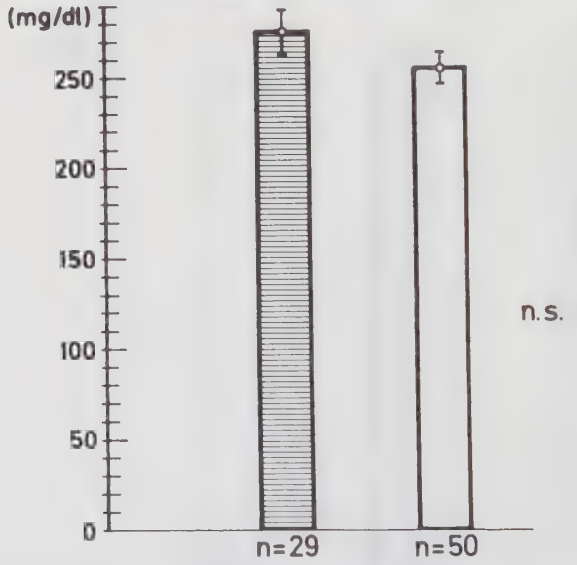

Abb. 19: alpha-Lipoproteine (mg/dl) bei Alkoholtrinkern ▤ und Nichttrinkern □

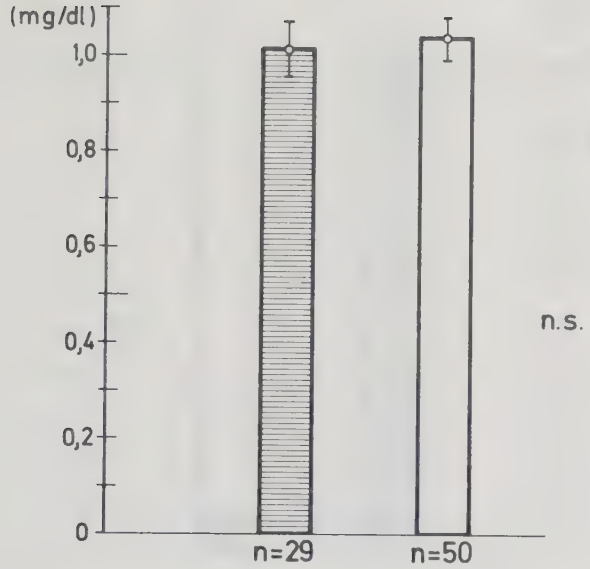

Abb. 20: beta-Lipoproteine / alpha-Lipoproteine bei Alkoholtrinkern ▤ und Nichttrinkern □

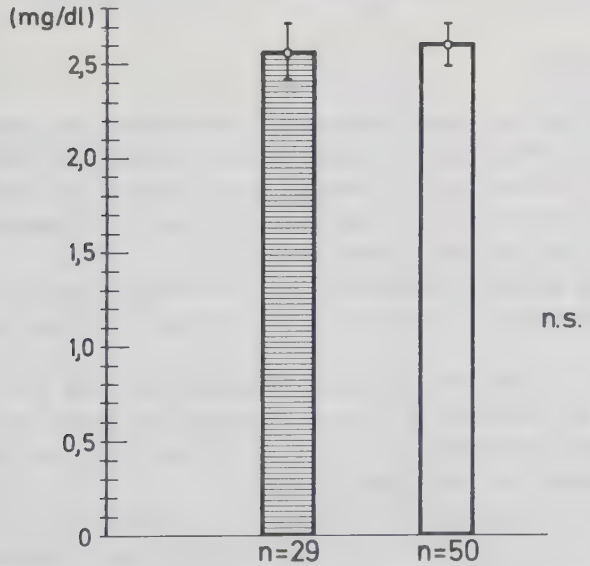

Abb. 21: beta-Cholesterin / alpha-Cholesterin bei Alkoholtrinkern ▤ und Nichttrinkern □

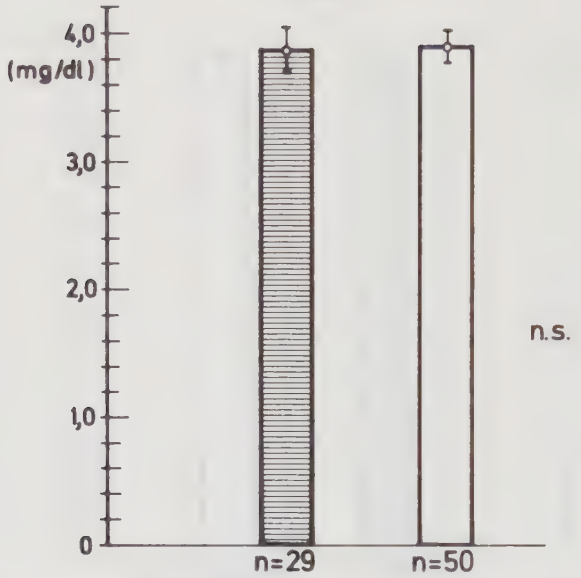

Abb. 22: Gesamtcholesterin / alpha-Cholesterin bei Alkoholtrinkern ▤ und Nichttrinkern □

4.4.3. Nikotin

Inwieweit Rauchen eine Veränderung der Lipid- bzw. Lipoproteinwerte bewirkt, war eine weitere Aufgabe, festzustellen. Dabei hatten wir Kollektive von Rauchern und Nichtrauchern zur Verfügung im Verhältnis 72 : 176. Hier fehlten uns von neun Personen brauchbare Angaben.
Wir fanden keine gravierenden Unterschiede zwischen diesen beiden Testgruppen bezüglich Alter, Körpergröße und -gewicht.
Im einzelnen errechneten wir Mittelwerte für das Alter von 24,0 und 23,6 Jahren für Raucher und Nicht-Raucher, für die Körpergröße lagen die Werte bei 169,8 und 170,0 cm, beim Körpergewicht bei 62,2 und 62,3 kg.
Signifikante Unterschiede erbrachte die Analyse der Triglyceride, des präbeta-Cholesterins und daraus folgend der präbeta-Lipoproteine (Tabelle 5, Abb. 23 - 33).

Tabelle 5: Vergleich der Lipid- und Lipoproteinwerte von Rauchern und Nichtrauchern

	Raucher n = 72 mg/dl	Nichtraucher n = 176 mg/dl	Signifikanz
Gesamtcholesterin	176	176	n.s.
Triglyceride	99,0	78,3	$p < 0,002$
beta-Cholesterin	114	115	n.s.
präbeta-Cholesterin	11,8	9,0	$p < 0,003$
alpha-Cholesterin	50,5	52,0	n.s.
beta-Lipoproteine	253	256	n.s.
präbeta-Lipoproteine	79,4	59,8	$p < 0,003$
alpha-Lipoproteine	280	288	n.s.
beta-Lipoproteine / alpha-Lipoproteine	0,96	0,95	n.s.
beta-Cholesterin / alpha-Cholesterin	2,40	2,38	n.s.
Gesamtcholesterin / alpha-Cholesterin	3,68	3,57	n.s.

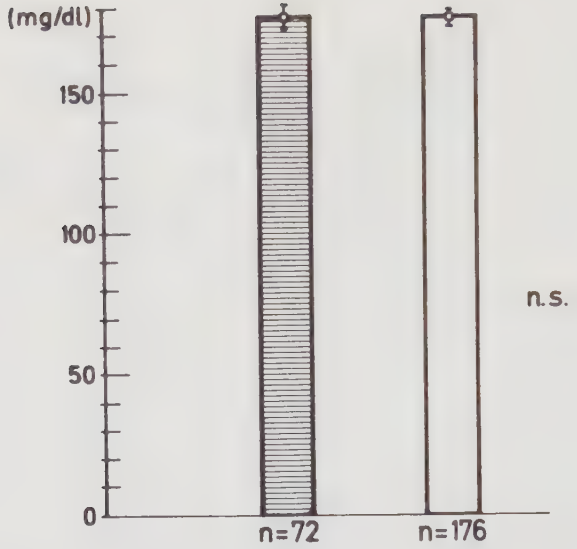

Abb. 23: Serum-Gesamtcholesterin (mg/dl) bei Rauchern ▤ und Nichtrauchern □

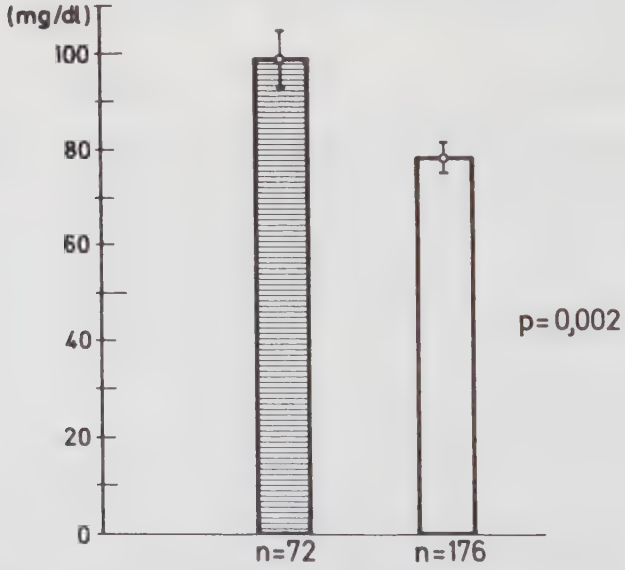

Abb. 24: Serum-Triglyceride (mg/dl) bei Rauchern ▤ und Nichtrauchern □

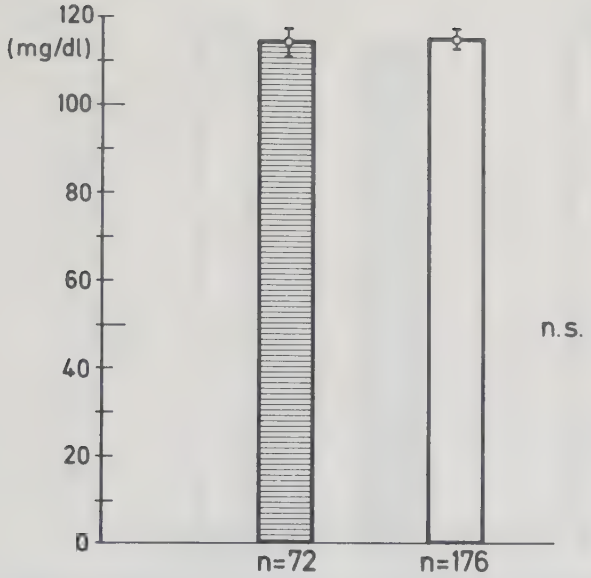

Abb. 25: beta-Cholesterin (mg/dl) bei Rauchern ▤ und Nichtrauchern □

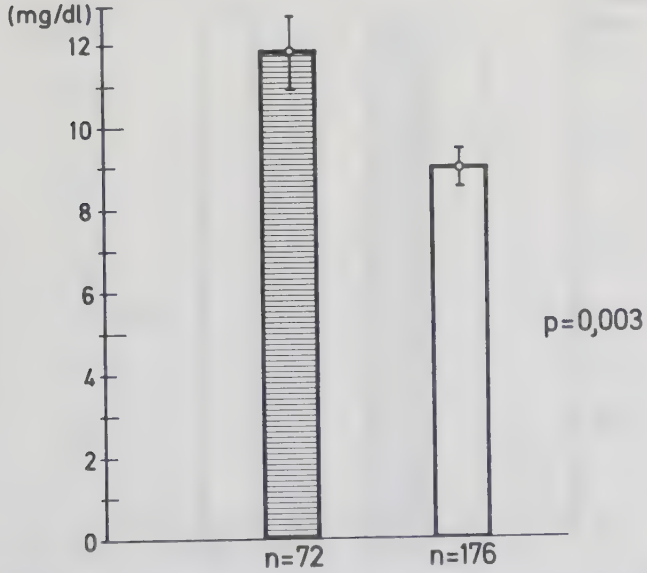

Abb. 26: präbeta-Cholesterin (mg/dl) bei Rauchern ▤ und Nichtrauchern □

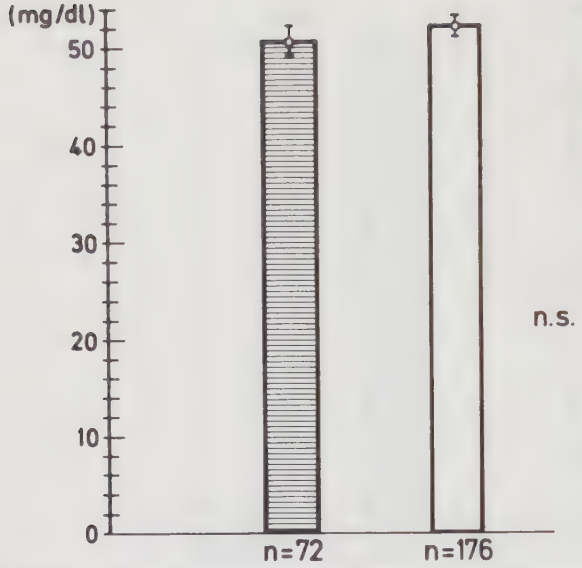

Abb. 27: alpha-Cholesterin (mg/dl) bei Rauchern ▤ und Nichtrauchern □

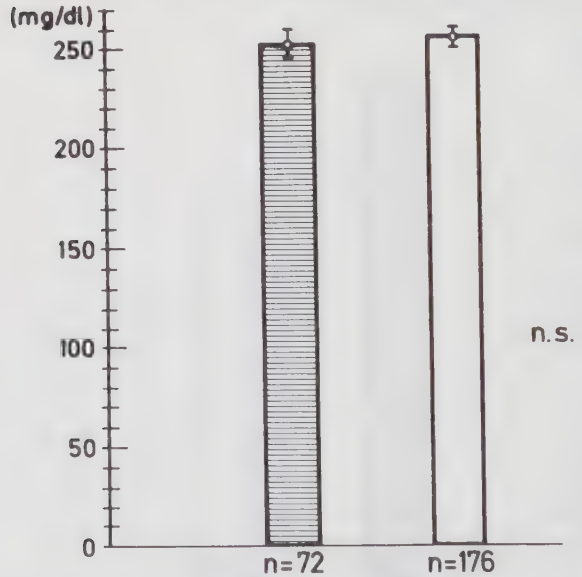

Abb. 28: beta-Lipoproteine (mg/dl) bei Rauchern ▤ und Nichtrauchern □

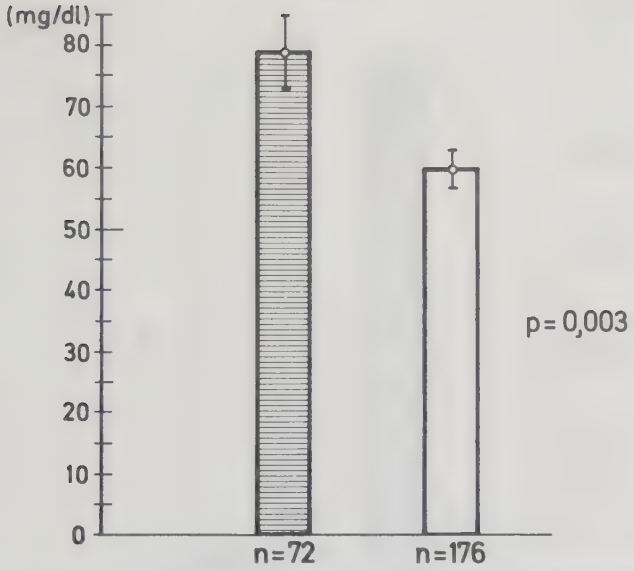

Abb. 29: präbeta-Lipoproteine (mg/dl) bei Rauchern ▤ und Nichtrauchern □

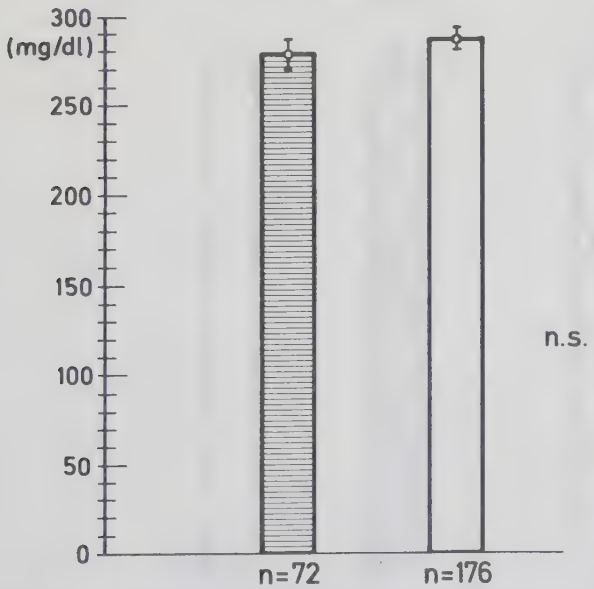

Abb. 30: alpha-Lipoproteine (mg/dl) bei Rauchern ▤ und Nichtrauchern □

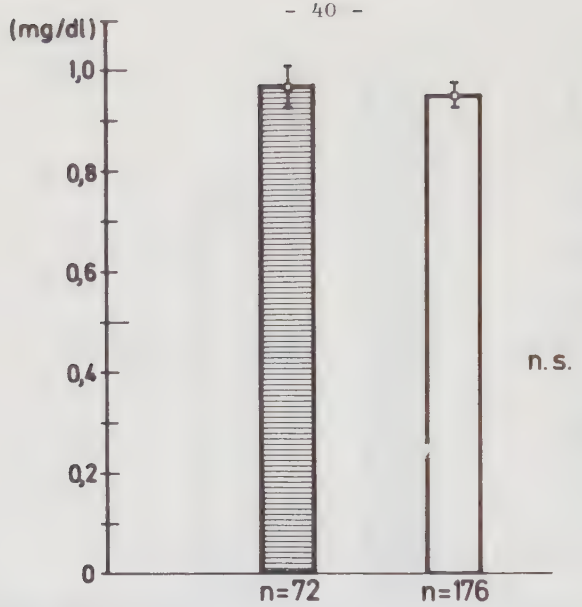

Abb. 31: beta-Lipoproteine / alpha-Lipoproteine bei Rauchern ▤ und Nichtrauchern □

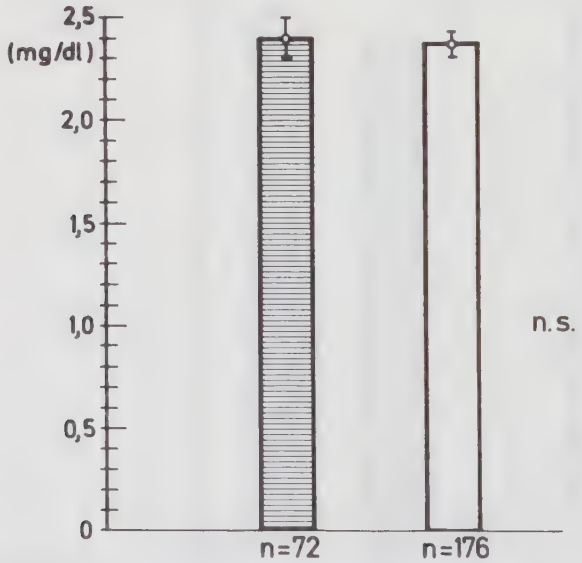

Abb. 32: beta-Cholesterin / alpha-Cholesterin bei Rauchern ▤ und Nichtrauchern □

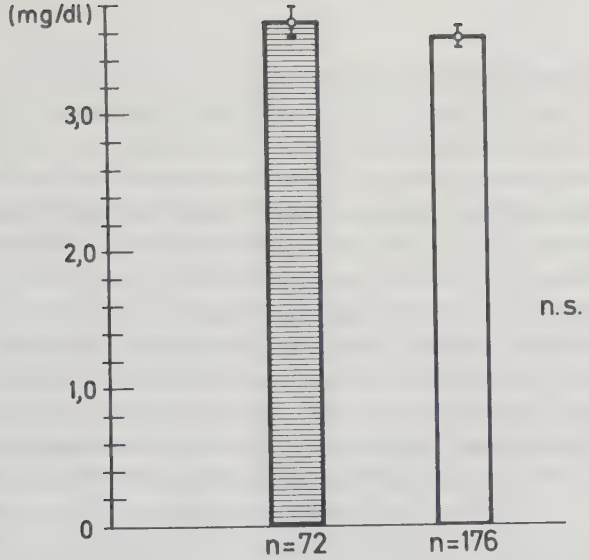

Abb. 33: Gesamtcholesterin / alpha-Cholesterin bei Rauchern ▤ und Nichtrauchern □

5. DISKUSSION

Vergleiche zwischen bisher klinisch angewandten Lipoproteinmeßmethoden und der quantitativen lipoproteinelektrophoretischen Technik (110), wie sie WIELAND, NIAZI, BARTHOLOMÉ und SEIDEL ebenso wie MERTZ und GÖHMANN anführten (109, 77), verdeutlichen die Präzision und Richtigkeit des neuen Verfahrens und rechtfertigen damit den Vergleich der Werte der Seren unserer Probanden mit den in der Literatur aufgeführten Ergebnissen. Der große Vorteil der neuen Methode liegt sicherlich zum einen in der gleichzeitigen Erfassung aller drei Lipoproteinfraktionen und der Bestimmung des Cholesteringehaltes der einzelnen Fraktionen, zum anderen im schnellen Erkennen der Fettstoffwechselsituation mit Hilfe der LDL - HDL - Ratio, welche, wie sich gezeigt hatte, mit der Häufigkeit der koronaren Herzkrankheit eindeutig verknüpft war (28).

In Tabelle 2 sind die Schwankungsbereiche bei sämtlichen Parametern der zur Analytik auf dem Wege der quantitativen Lipoproteinelektrophorese (110) angefallenen "Normalseren" (wir werteten ausnahmslos solche Seren aus, die keine pathologischen Verhältnisse im Fettstoffwechsel zeigten), die uns zur Untersuchung zur Verfügung gestanden hatten, aufgeführt. Richtwerte für die drei Lipoproteinfraktionen einschließlich Atheroskleroseindex wie auch für die Cholesterinkonzentration von LDL, VLDL und HDL wurden für das "Lipidophor all in 12" - System außer von MERTZ und GÖHMANN (77) kürzlich auch von HOHENWALLNER et al. (54) angegeben. Wegen mancher unterschiedlicher Merkmale wie Alter - unsere Untersuchungen wurden z.B. an einem recht jungen Kollektiv durchgeführt -, Ernährung oder dergleichen ist ein Vergleich der beobachteten Werte nur bedingt möglich.
Im "Lipid-Research-Clinics" - Programm wurde vor nicht allzu langer Zeit die Altersabhängigkeit des Gesamtcholesterinspiegels sowie der Cholesterinkonzentrationen in den einzelnen Lipoproteinfraktionen des Serums bei Männern und Frauen aufgezeigt (90).

Unsere Ergebnisse bei der Analyse der Gesamtcholesterinkonzentration ergab zwar keine signifikanten Unterschiede bei Männern im Vergleich zu Frauen; die leicht höheren Werte der weiblichen Probanden konnten, berücksichtigt man das relativ niedrige Durchschnittsalter unseres Gesamtprobandengutes, jedoch bestätigt werden.

Ebenfalls in Übereinstimmung mit der Literatur fanden wir einen Anstieg der Cholesterinwerte mit dem Alter. Um nicht zu schwach besetzte Gruppen vergleichen zu müssen, verzichteten wir bei der Betrachtung der verschiedenen Parameter in ansteigenden Altersgruppen auf eine Trennung in Männer und Frauen und damit gleichzeitig auf die Beobachtung, daß etwa ab dem 30. bis etwa zum 50. Lebensjahr Männer einen höheren Cholesterinwert aufweisen (90).

Die oberen Normgrenzen von Cholesterin und Triglyceriden im Serum werden bei enzymatischer Bestimmung mit 270 bzw. 200 mg/dl angegeben (63). Unsere ermittelten oberen Grenzwerte dieser zwei Lipide stimmen mit diesen Angaben gut überein. Der stetige Anstieg der LDL-Cholesterinwerte mit dem Alter stand gleichfalls in Übereinstimmung mit den Angaben in der Literatur (90). Da es sich, wie gesagt, bei unseren Probanden um ein recht junges Kollektiv handelte, hatten wir keine Möglichkeit, ein erwiesenes Absinken der LDL oder des Gesamtcholesterinspiegels ab einer höheren Altersgrenze aufzuzeigen.
Deutlich höhere VLDL- und deutlich niedrigere HDL-Cholesterinspiegel fanden wir bei den Männern im Gegensatz zu den Frauen. Auch hier war der Trend identisch mit den Beobachtungen von RIFKIND et al. (90). Andere Autoren bestätigten die folglich höheren HDL-Spiegel postpubertärer Frauen vor der Menopause (1, 3, 11, 43, 48, 56, 68, 70, 77, 81, 95), die vor allem durch einen erhöhten HDL_2-Anteil zustandekommen (68), der wie HDL_3 als Subfraktion des HDL bei der Ultrazentrifugation dargestellt wird (75). Normbereiche für HDL-Cholesterin werden in der Literatur mit 35 - 75 mg/dl bei Männern und 45 - 100 mg/dl bei Frauen, für HDL mit 180 - 400 mg/dl bei Männern und 250 - 600 mg/dl bei Frauen angegeben (77). Während sich die

oberen Grenzwerte unserer Bestimmungen an diese Angaben anlehnen, fanden wir, und zwar besonders bei den weiblichen Patienten, niedrigere untere Grenzwerte.

Natürlich brachte die Analyse der Lipoproteine (LDL, VLDL und HDL) die gleichen Trends, die bei den Cholesterinkonzentrationen in den Lipoproteinfraktionen des Serums zuvor beobachtet wurden. Demzufolge war der Durchschnittswert der LDL-HDL-Ratio bei den Männern signifikant höher als bei den Frauen und damit das Atheroskleroserisiko ebenfalls größer. Inwieweit Personen mit Mittelwerten von 1,04 (Männer) und 0,93 (Frauen) überhaupt schon als atherosklerosegefährdet anzusehen sind, ist eine andere Frage, denn nach MERTZ und GÖHMANN (77) und CREMER und SEIDEL (28) sind Werte dieses Quotienten, die sich um 1 bewegen, als relativ günstig anzusehen, während Werte um 1,5 ihrer Ansicht nach ein gewisses Risiko darstellen. Personen mit einem "Atheroskleroseindex" zwischen 2,0 und 2,5 gelten dagegen als deutlich gefährdet. Der Schwankungsbereich des Atheroskleroseindexes der von uns untersuchten "Normalseren" bewegte sich zwischen 0,6 und 1,6.

Beim Serum-Gesamtcholesterin unseres Frauenkollektives mit Ovulationshemmereinnahme stimmten unsere Beobachtungen eines Ansteigens dieser Werte mit den in der Literatur festgehaltenen Befunden gut überein (5, 19, 52, 105, 69, 90, 113, 114), obschon wir keine signifikant unterschiedlichen Ergebnisse fanden. Diese wurden jedoch recht deutlich bei Gegenüberstellung der Triglyceridspiegel der eben genannten Frauengruppe mit denjenigen Frauen, die keine Oralkontrazeptiva nahmen, was ein Beweis dafür war, daß zumindest überwiegend das Verhältnis Östrogene : Gestagene in den Oralkontrazeptiva, die die Probanden eingenommen hatten, zur Seite der Östrogene verschoben gewesen sein mußte (19, 39, 69, 94, 100, 105).

Beinahe keine Veränderungen im Gesamt-Cholesterinspiegel stellten wir bei den beiden Gruppen Raucher und Nichtraucher fest, obgleich in der Literatur wiederholt auf erhöhte Werte durch Nikotin hingewiesen wird (16, 29, 30, 41, 44, 53, 87, 88, 104, 107). Möglicherweise wären wir hier durch

eine gezieltere Fragestellung bezüglich Zigarettenkonsum zu deutlicheren Ergebnissen gekommen. Morrison et al. (82) sehen gleichfalls, allerdings bei durchweg jugendlichen Patienten, keine Gesamtcholesterinspiegelveränderungen durch Rauchgewohnheiten.

Die positive Einflußnahme des Rauchens und des Alkohols auf die Serumkonzentration der Triglyceride - bei den Rauchern und Nichtrauchern sogar signifikant unterschiedlich - bestätigen die Literaturangaben (25, 82, 88). Die deutlich signifikanten Unterschiede in diesen Altersgruppen, ebenso wie bei den Frauen mit und ohne Kontrazeptivaeinnahme, sind allerdings unseres Erachtens z.T. auf die nicht zuverlässige Beachtung der Nahrungskarenz vor Entnahme der Blutprobe zurückzuführen. Bei Betrachtung der Lipoproteine wie auch der Cholesterinkonzentrationen in den verschiedenen Lipoproteinfraktionen des Serums fanden wir signifikant höhere LDL-Spiegel bei Frauen, die Kontrazeptiva nahmen, während die LDL-Werte der Alkoholtrinker und Raucher zu den Vergleichsgruppen keine signifikanten Veränderungen aufwiesen. VLDL zeigten bei Frauen mit Oralkontrazeptivaeinnahme zwar einen Anstieg im Serumspiegel, jedoch war dieser wie bei den Alkoholtrinkern nicht signifikant, während Raucher einen signifikant höheren VLDL-Spiegel aufwiesen als ihr Vergleichskollektiv. Keinerlei signifikante Aussagen ergab die Analyse der HDL bei allen untersuchten Risikogruppen, wenngleich diese Fraktionen bei den Frauen, die Kontrazeptiva einnahmen, und den Rauchern niedrigere, bei den regelmäßigen Alkoholtrinkern - verglichen mit den jeweiligen Kontrollgruppen - höhere Werte aufwiesen.

Abgesehen von der nicht immer übereinstimmenden Signifikanz mit der Literatur stehen unsere Befunde bezüglich Veränderungen im Lipoproteinmuster durch Kontrazeptivaeinnahme in Übereinstimmung mit den Autoren (2, 5, 18, 52, 82, 113, 114). MORRISON et al. (82) berichten aber auch über leicht erhöhte HDL-Werte durch Oralkontrazeptiva bei ihren jugendlichen Probanden.

Die - wenn auch nicht signifikanten - höheren HDL-Spiegel bei Alkoholtrinkern stehen in deutlichem Einklang mit Angaben in der Literatur (9, 13, 18, 25, 56, 58, 82, 111, 115), während wir eine gleichzeitige Abnahme der LDL-Werte (wie CASTELLI et al. (25) und MORRISON et al. (82) beobachteten) nicht bemerkten. Der Trend zu niedrigeren Serum-HDL-Konzentrationen (2, 16, 18, 20, 35, 38, 44, 56, 82, 88, 97, 104, 106, 111) durch Rauchgewohnheiten fand unsere Bestätigung; höhere Werte für die LDL-Fraktion wie bei BOYLE et al. (16), POZNER und BILLIMORIA (88) und MORRISON et al. (82) stellten wir nicht fest.

Wir versuchten ferner, anhand einer zweifaktoriellen Analyse zu erfahren, ob und wie sich Rauchen und Alkohol im Lipoproteinmuster gegenseitig beeinflussen, indem wir die einzelnen Fraktionen von Nichtrauchern - Nichttrinkern, Nichtrauchern - Trinkern, Rauchern - Nichttrinkern und Rauchern - Trinkern gegenüberstellten. Dadurch entstanden jedoch zu kleine Splittergruppen, um statistisch signifikante und hinreichend zutreffende Aussagen zu erlauben.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden die Seren von 169 weiblichen und 88 männlichen Normalpersonen mit einem Durchschnittsalter von 24,4 Jahren mit Hilfe der quantitativen Lipoproteinelektrophorese (Lipidophor^{R}, Fa. Immuno Diagnostika GmbH, Heidelberg) analysiert.

Für folgende Parameter bestimmten wir die Normwerte:

a) Gesamtcholesterin, Triglyceride

b) beta-, präbeta-, alpha-Cholesterin

c) beta-, präbeta-, alpha-Lipoproteine

d) beta-Lipoproteine / alpha-Lipoproteine ("Atheroskleroseindex")
beta-Cholesterin / alpha-Cholesterin
Gesamtcholesterin / alpha-Cholesterin

Während wir bei Gegenüberstellung der Männer und Frauen keine signifikanten Unterschiede bei den Plasmaspiegeln von Gesamtcholesterin und beta-Lipoproteinen erkannten, ergab die Analyse der Triglyceride, präbeta-Lipoproteine und der drei Quotienten signifikant höhere Werte bei den Männern, während die Frauen höhere Werte der alpha-Lipoproteine aufwiesen.

Wir verglichen die Seren von 1. Frauen mit und ohne Ovulationshemmereinnahme, 2. Alkoholtrinkern und Nichttrinkern, 3. Rauchern und Nichtrauchern und fanden:

1. Frauen, die Ovulationshemmer einnahmen, hatten signifikant höhere Triglycerid- und beta-Lipoproteinwerte sowie signifikant höhere Werte der Quotienten beta-Cholesterin / alpha-Cholesterin und Gesamtcholesterin / alpha-Cholesterin als die Frauen des Vergleichskollektivs.

2. Zwischen Alkoholtrinkern und ihrer Kontrollgruppe ließen sich in dieser Altersklasse keinerlei statistisch signifikante Unterschiede bezüglich Lipid- und Lipoproteinspiegel nachweisen.

3. Bei Rauchern fanden wir im Vergleich zu den Nichtrauchern die Triglycerid- und präbeta-Lipoproteinspiegel signifikant erhöht.

Herrn Professor Dr.med. H. Franke danke ich herzlich für die Überlassung des Dissertationsthemas und die Übernahme des Referates.

Für die Übernahme des Korreferates danke ich Herrn Professor Dr.med. P. Polzien.

Besonderen Dank möchte ich Herrn Dr.med. R. Hesse aussprechen, der mir im Auftrag von Herrn Professor H. Franke das Thema zur Bearbeitung überlassen hat. Seine jederzeit nette Anleitung und Beratung halfen mir bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Herrn Dr.med. F. Schardt danke ich für die Überlassung der Befunde für das Kollektiv.

Sehr herzlich danke ich Frau Dr. I. Haubitz, die mir bei der statistischen Auswertung half.

Herrn H. Schraml danke ich für die Anfertigung der Graphiken.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. ANDERSON, D.W.:
HDL-Cholesterol: The Variable Components
Lancet I, 819 (1978)

2. ARNTZENIUS, A.C., Van GENT, C.M., Van der VOORT, H., STEGERHOEK, C.J., STYBLO, K.:
Reduced high-density lipoprotein in women aged 40 - 41 using oral contraceptives
Lancet I, 1221 (1978)

3. ASSMANN, G., SCHRIEWER, H., SCHULTE, H., OBERWITTLER, W.:
Der Stellenwert des HDL-Cholesterins als Risikoindikator der koronaren Gefäßkrankheit
Der Internist 21, 202 (1980)

4. AUGUSTIN, J., MIDDELHOFF, G., BROWN, W.V.:
Metabolismus der Lipoproteine
in: Handbuch der inneren Medizin, Band 7, Fettstoffwechsel. Eds.: Schettler, G., Greten, H., Schlierf, G., Seidel, D.
Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 5. Aufl., 219 (1976)

5. AURELL, M., CRAMÉR, K., RYBO, G.:
Serum lipids and lipoproteins during long-term administration of an oral contraceptive
Lancet I, 291 (1966)

6. BANG, H.O., DYERBERG, J., NIELSEN, A.B.:
Plasma lipid and lipoprotein pattern in Greenlandic West-Coast Eskimos
Lancet I, 1143 (1971)

7. BARBORIAK, J.J., RIMM, A.A., ANDERSON, A.J., SCHMIDHOFFER, M., TRISTANI, F.E.:
Coronary artery occlusion and alcohol intake
Brit. Heart J. 39, 289 (1977)

8. BARR, D.P., RUSS, E.M., EDER, H.A.:
Protein-lipid relationships in human plasma
II. In atherosclerosis and related conditions
Amer. J. Med. 11, 480 (1951)

9. BELFRAGE, P., BERG, B., HÄGERSTRAND, J., NILSSON-EHLE, P., TORNQVIST, H., WIEBE, T.:
Alterations of lipid metabolism in healthy volunteers during long-term ethanol intake
Eur. J. Clin. Invest. 7, 127 (1977)

10. BERAL, V.:
Cardiovascular disease mortality trends and oral contraceptive use in young women
Lancet II, 1047 (1976)

11. BERCHTOLD, P., BERGER, M.:
HDL-Cholesterin, ein Schutzfaktor gegen die koronare Herzkrankheit
Dt. med. Wschr. 40, 103. Jhg., 1537 (1978)

12. BERG, K., BØRRESEN, A.L., DAHLÉN, G.:
Serum high-densitiy-lipoprotein and artherosclerotic heart-disease
Lancet I, 499 (1976)

13. BERG, B., JOHANSSON, B.H.:
Effects of ethanol on parameters of liver function, plasma lipid concentrations, and lipoprotein patterns
Acta Med. Scand. (Suppl.) 524, 13 (1973)

14. BIERENBAUM, M.L., FLEISCHMAN, A.J., GREEN, D.P., RAICHELSON, R.J., HAYTON, T., WATSON, P.B., CALDWELL, A.B.:
The 5-year experience of modified fat diets on younger men with coronary heart disease
Circulation 42, 943 (1970)

15. BLANKENHORN, D.H., CHIN, H.P., LAU, F.Y.K.:
Ischemic heart disease in young adults: Metabolic and angiographic diagnosis and the prevalence of type IV hyperlipoproteinemia
Ann. Int. Med. 69, 21 (1968)

16. BOYLE, E., MORALES, J.B., NICHAMAN, M.Z., TALBERT, C.R., WATKINS, R.S.:
Serum beta lipoprotein and cholesterol in adult men. Relationship to smoking, age, body weight
Geriatrics 23, 102 (1968)

17. BRADBY, G.V.H., VALENTE, A.J., WALTON, K.W.:
Serum high-density lipoproteins in peripheral vascular disease
Lancet II, 1271 (1978)

18. BRADLEY, D.D., WINGERD, J., PETITTI, D.B., KRAUSS, R.M., RAMCHARAN, S.:
Serum high-density-lipoprotein cholesterol in women using oral contraceptives, estrogens and progestins
New Engl. J. Med. 299, 17 (1978)

19. BRODY, S., KERSTELL, J., NILSSON, L., SVANBORG, A.:
The effects of some ovulation inhibitors on the different plasma lipid fractions
Acta Med. Scand. 183, 1 (1968)

20. BRONTE-STEWART, B.:
Cigarette smoking and ischaemic heart disease
Brit. Med. J. 1, 379 (1961)

21. CAREW, T.E., KOSCHINSKY, T., HAYES, S.B., STEINBERG, D.:
A mechanism by which high density lipoproteins may slow the atherogenic process
Lancet I, 1315 (1976)

22. CARLSON, L.A., BÖTTIGER, L.E.:
Ischaemic heart-disease in relation to fasting values of plasma triglycerides and cholesterol
Stockholm Prospective Study
Lancet I, 865 (1972)

23. CARLSON, L.A., ERICSSON, M.:
Quantitative and qualitative serum lipoprotein analysis. Part 1. (Studies in healthy men and women)
Atherosclerosis 21, 417 (1975)

24. CARLSON, L.A., ERICSSON, M.:
Quantitative and qualitative serum lipoprotein analysis. Part 2. (Studies in male survivors of myocardial infarction)
Atherosclerosis 21, 435 (1975)

25. CASTELLI, W.P., DOYLE, J.T., GORDON, T., HAMES, C.G., HJORTLAND, M.C., HULLEY, S.B., KAGAN, A., ZUKEL, W.J.:
Alcohol and blood lipids
Lancet II, 153 (1977)

26. CASTELLI, W.P., DOYLE, J.T., GORDON, T., HAMES, C.G., HJORTLAND, M.C., HULLEY, S.B., KAGAN, A., ZUKEL, W.J.:
HDL cholesterol and other lipids in coronary heart disease
Circulation 55, 767 (1977)

27. CORREDOR, D.G., MENDELSOHN, L.V., SABEH, G., SUNDER, J.H., DANOWSKI, T.S.:
Serum lipids during oral contraceptive exposure
Clin. Pharmacol. Ther. 11, 188 (1970)

28. CREMER, P., SEIDEL, D., STOCKER, W., THIESS, A.M., GILLMANN, H.:
Zur Problematik des Fettstoffwechsels
Münchn. med. Wschr. 121, Nr. 49, 1639 (1979)

29. DALES, L.G., FRIEDMAN, G.D., SIEGELAUB, A.B., SELTZER, C.C.:
Cigarette smoking and serum chemistry tests
J. chron. dis. 27, 293 (1974)

30. DAWBER, T.R., KANNEL, W.B., REVOTSKIE, N., STOKES, J., KAGAN, A., GORDON, T.:
Some factors associated with the development of coronary heart disease: Six years follow-up experience in the Framingham Study
Amer. J. of public health and the nation's health 49, 1349 (1959)

31. DAYTON, S., PEARCE, M.L., GOLDMAN, H., HARNISH, A., PLOTKIN, D., SHICKMAN, M., WINFIELD, M., ZAGER, A., DIXON, W.:
Controlled trial of a diet high in unsaturated fat for prevention of atherosclerotic complications
Lancet II, 1060 (1968)

32. DOLL, R., HILL, A.B.:
Lung Cancer and other causes of death in relation to smoking: A second report on the mortality of British doctors
Brit. Med. J. 2, 1071 (1956)

33. DOYLE, J.T., DAWBER, T.R., KANNEL, W.B., HESLIN, A.S., KAHN, H.A.:
Cigarette smoking and coronary heart disease: combined Albany and Framingham experience
New Engl. J. Med. 266, 796 (1962)

34. DOYLE, J.T., DAWBER, T.R., KANNEL, W.B., KINCH, S.H., KAHN, H.A.:
The relationship of cigarette smoking to coronary heart disease
J. Amer. Med. Ass. 190, 886 (1964)

35. ENGER, S.C., HERBJØRNSEN, K., ERIKSSEN, J., FRETLAND, A.:
High density lipoproteins (HDL) and physical activity: the influence of physical exercise, age, and smoking on HDL-cholesterol and the HDL-/total cholesterol ratio
Scand. J. clin. Lab. Invest. 37, 25 (1977)

36. FREDRICKSON, D.S., LEES, R.S.:
A system for phenotyping hyperlipoproteinemia
Circulation 31, 321 (1965)

37. FREDRICKSON, D.S., LEVY, R.I., LEES, R.S.:
Fat transport in lipoproteins - an integrated approach to mechanisms and disorders
New Engl. J. Med. 276, 34, 94, 148, 215, 273 (1967)

38. GARRISON, R.J., KANNEL, W.B., FEINLEIB, M., CASTELLI, W.P., McNAMARA, P.M., PADGETT, S.J.:
Cigarette smoking and HDL cholesterol
The Framingham Offspring Study
Atherosclerosis 30, 17 (1978)

39. GERSHBERG, H., HULSE, M., JAVIER, Z.:
Hypertriglyceridemia during treatment with estrogen and oral contraceptives
Obstet. Gynec. 31, 186 (1968)

40. GLOMSET, J.A.:
The plasma lecithin: cholesterol acyltransferase reaction
J. of lipid Res. 9, 155 (1968)

41. GOFMAN, J.W., LINDGREN, F.T., STRISOWER, B., De LALLA, O., GLAZIER, F.:
Cigarette smoking, serum lipoproteins and coronary heart disease
Geriatrics 10, 349 (1955)

42. GOFMAN, J.W., LINDGREN, F., ELLIOTT, H., MANTZ, W., HEWITT, J., STRISOWER, B., HERRING, V.:
The role of lipids and lipoproteins in atherosclerosis
Science 111, 166 (1950)

43. GOFMAN, J.W., YOUNG, W., TANDY, R.:
Ischaemic heart disease, atherosclerosis and longevity
Circulation 34, 679 (1966)

44. GOLDBOURT, U., MEDALIE, J.H.:
Characteristics of smokers, non-smokers and ex-smokers among 10.000 adult males in Israel
Amer. J. Epidem. 105, 75 (1977)

45. GOLDSTEIN, J.L., BROWN, M.S.:
Familial hypercholesterolemia: A genetic regulatory defect in cholesterol metabolism
Amer. J. Med. 58, 147 (1975)

46. GOLDSTEIN, J.L., BROWN, M.S.:
Binding and degradation of low density lipoproteins by cultured human fibroblasts: Comparison of cells from a normal subject and from a patient with homozygous familial hypercholesterolemia
J. Biol. Chem. 249, 5153 (1974)

47. GOLDSTEIN, J.L., HAZZARD, W.R., SCHROTT, H.G., BIERMAN, E.L., MOTULSKY, A.G.:
Hyperlipidemia in coronary heart disease
I. Lipid levels in 500 survivors of myocardial infarction
J. Clin. Invest. 52, 1533 (1973)

48. GORDON, T., CASTELLI, W.P., HJORTLAND, M.C., KANNEL, W.B., DAWBER, T.R.:
High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study
Amer. J. Med. 62, 707 (1977)

49. GRETEN, H., KLOSE, G., SCHETTLER, G.:
Die Beeinflussung erhöhter Blutfette
Dt. Ärzteblatt - Ärztl. Mitteilungen, Heft 30, 75. Jhg., 1739 (1978)

50. HAUSS, W.H.:
Pathogenese und konservative Therapie der Arteriosklerose
Der Klinikarzt 8, 789 (1979)

51. HAZZARD, W.R., SPIGER, M.J., BAGDADE, J.D., BIERMAN, E.L.:
Studies on the mechanism of increased plasma triglyceride levels induced by oral contraceptives
New Engl. J. Med. 280, 471 (1969)

52. HENNEKENS, C.H., EVANS, D.A., CASTELLI, W.P., TAYLOR, J.O., ROSNER, B., KASS, E.H.:
Oral contraceptive use and fasting triglyceride, plasma cholesterol and HDL cholesterol
Circulation 60, 486 (1979)

53. HIGGINS, M.W., KJELSBERG, M.:
Characteristics of smokers and nonsmokers in Tecumseh, Michigan
Amer. J. Epidemiol. 86, 60 (1967)

54. HOHENWALLNER, W., WIMMER, E., SOMMER, R.:
Referenzbereiche der Lipoproteinfraktionen mit Lipidophor
Das Ärztl. Laboratorium 26, 293 (1980)

55. HOLASEK, A., PETEK, W.:
Lipoproteinelektrophorese
Das Medizin. Laboratorium, Bd. 30, Heft 12, 289 (1977)

56. HULLEY, S.B., COHEN, R., WIDDOWSON, G.:
Plasma high-density lipoprotein cholesterol level. Influence of risk factor intervention.
J. Amer. Med. Ass. 238, 2269 (1977)

57. JENKINS, P.J., HARPER, R.W., NESTEL, P.J.:
Severity of coronary atherosclerosis related to lipoprotein concentration
Brit. Med. J. 2, 388 (1978)

58. JOHANSSON, B.G., LAURELL, C.B.:
Disorders of serum α-lipoproteins after alcoholic intoxication
Scand. J. clin. Lab. Invest. 23, 231 (1969)

59. JUTZ, G., SCHLEGEL, H.J.:
Die Lipoproteine: Schlüssel zur Atherosklerose
Swiss Med. 1, Nr. 7/8, 37 (1979)

60. KANNEL, W.B., CASTELLI, W.P., GORDON, T.:
Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease
Ann. Int. Med. 90, 85 (1979)

61. KANNEL, W.B., CASTELLI, W.P., GORDON, T., McNAMARA, P.M.:
Serum cholesterol, lipoproteins and the risk of coronary heart disease: The Framingham Study
Ann. Int. Med. 74, 1 (1971)

62. KARVONEN, M., ORMA, E., KEYS, A., FIDANZA, F., BROZEK, J.:
Cigarette smoking, serum-cholesterol, blood-pressure, and body fatness
Lancet I, 492 (1959)

63. KATTERMANN, R., KÖHRING, B., BUNNE, B.:
Normbereiche von Cholesterin und Triglyceriden im Serum. Vergleich enzymatischer und kolorimetrischer Methoden
Dt. med. Wschr. 101, 953 (1976)

64. KEKKI, M., NIKKILÄ, E.A.:
Plasma triglyceride turnover during use of oral contraceptives
Metabolism 20, 878 (1971)

65. KEYS, A., TAYLOR, H.L., BLACKBURN, H., BROZEK, J., ANDERSON, J.T., SIMONSON, E.:
Coronary heart disease among Minnesota business and professional men followed fifteen years
Circulation 28, 381 (1963)

66. KLATSKY, A.L., FRIEDMAN, G.D., SIEGELAUB, A.B.:
Alcohol consumption before myocardial infarction: results from the Kaiser-Permanente epidemiologic study of myocardial infarction
Ann. Int. Med. 81, 294 (1974)

67. KLEMENS, U.H., LÖWIS of MENAR, P.v., BREMER, A., WUNCK, E.v., SCHRÖDER, R.:
Hyperlipoproteinämien und Coronarerkrankungen
Klin. Wschr., Heft 3, 50. Jhg., 139 (1972)

68. KOSTNER, G., ALAUPOVIC, P.:
Studies of the composition and structure of plasma lipoproteins. Separation and quantification of the lipoprotein families occurring in high density lipoproteins of human plasma
Biochemistry 11, 3419 (1972)

69. LARSSON-COHN, U., WALLENTIN, L., ZADOR, G.:
Plasma lipids and high density lipoproteins during oral contraception with different combinations of ethinyl estradiol and levonorgestrel
Horm. Metab. Res. 11, 437 (1979)

70. LEWIS, B., CHAIT, A., WOOTTON, J.D.P., OAKLEY, C.M., KRIKLER, D.M., SIGURDSSON, G., FEBRUARY, A., MAURER, B.: Frequency of risk factors for ischaemic heart disease in healthy British population
Lancet I, 141 (1974)

71. MANN, J.J., INMAN, W.H.W.:
Oral contraceptives and death from myocardial infarction
Brit. Med. J. 2, 245 (1975)

72. MANN, J.J., INMAN, W.H.W., THOROGOOD, M.:
Oral contraceptives use in older women and fatal myocardial infarction
Brit. Med. J. 2, 445 (1976)

73. MANN, J.J., VESSEY, M.P., THOROGOOD, M., DOLL, R.:
Myocardial infarction in young women with special reference to oral contraceptive practice
Brit. Med. J. 2, 241 (1975)

74. MARMOT, M.G., SYME, S.L., KAGAN, A., KATO, H., COHEN, J.B., BELSKY, J.:
Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California: Prevalence of coronary and hypertensive heart disease and associated risk factors
Amer. J. Epidemiol. 102, 514 (1975)

75. MATZKIES, F.:
Die Bedeutung der Lipoproteide höherer Dichte für die Arteriosklerose entstehung
Der Klinikarzt 8, 822 (1979)

76. MERTZ, D.P.:
Verbesserte Diagnostik von Lipoproteinen mit vasoprotektiven und vasoaggressiven Eigenschaften
Lebensversicherungsmedizin 31, 151 (1979)

77. MERTZ, D.P., GÖHMANN, E.:
Lipoproteinanalytik
Medizinische Klinik 74, 866 (1979)

78. MILLER, N.E., FØRDE, O.H., THELLE, D.S., MJØS, O.D.:
The Tromsø Heart-Study: High-density lipoprotein and coronary heart-disease: A prospective case-control study
Lancet I, 965 (1977)

79. MILLER, G.J., MILLER, N.E.:
Plasma-high-density-lipoprotein concentration and development of ischaemic heart disease
Lancet I, 16 (1975)

80. MJØS, O.D.:
High density lipoprotein and coronary heart disease
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 37, 191 (1977)

81. MJØS, O.D., THELLE, D.S., FØRDE, O.H., VIK-MO, H.:
Family study of high density lipoprotein cholesterol and the relation to age and sex
Acta Med. Scand. 201, 323 (1977)

82. MORRISON, J.A., KELLY, K., MELLIES, M., de GROOT, J., KHOURY, P., GARTSIDE, P.S., GLUECK, C.J.:
Cigarette smoking, alcohol intake, and oral contraceptives: Relationships to lipids and lipoproteins in adolescent school-children
Metabolism Vol. 28, No. 11, 1166 (1979)

83. NIKKILÄ, E.:
Studies on the lipid-protein relationship in normal and pathologic sera and the effect of heparin on serum lipoprotein
Scand. J. Clin. Lab. Invest. (Suppl.) 5, 8 (1953)

84. NIKKILÄ, E.A., ARO, A.:
Family study of serum lipids and lipoproteins in coronary heart-disease
Lancet I, 954 (1973)

85. ONONOGBU, J.C.:
High density lipoproteins in ischaemic heart disease
Experientia 33, 1063 (1977)

86. PAGE, J.H., BERRETTONI, J.N., BUTKUS, A., SONES, F.M.:
Prediction of coronary heart disease based on clinical suspicion, age, total cholesterol and triglyceride
Circulation 42, 625 (1970)

87. PINCHERLE, G.:
Factors affecting the mean serum cholesterol
J. chron. Dis. 24, 289 (1971)

88. POZNER, H., BILLIMORIA, J.D.:
Effect of smoking on blood-clotting and lipid and lipoprotein levels
Lancet I, 1318 (1970)

89. RHOADS, G.G., GULBRANDSEN, C.L., KAGAN, A.:
Serum lipoproteins and coronary heart disease in a population study of Hawaii Japanese men
New Engl. J. Med. 294, 293 (1976)

90. RIFKIND, B.M., TAMIR, J., HEISS, G., WALLACE, R.B., TYROLER, H.A.:
Distribution of high density and other lipoproteins in selected LRC prevalence study populations: A brief survey
Lipids 14, 105 (1979)

91. RÖSSNER, S., KJELLIN, K.G., METTINGER, K.L., SIDÉN, A., SÖDERSTRÖM, C.E.:
Normal Serum-cholesterol but low HDL-cholesterol concentration in young patients with ischaemic cerebrovascular disease
Lancet I, 577 (1978)

92. ROSENMAN, R.H., BRAND, R.J., SHOLTZ, R.J., FRIEDMAN, M.:
Multivariate prediction of coronary heart disease during 8,5 year follow-up in the Western Collaborative Group Study
Amer. J. Cardiol. 37, 903 (1976)

93. ROSER, H.:
Lipid-Elektrophorese für den Lipidstatus
Das Ärztl. Laboratorium 17, 345 (1971)

94. ROSSNER, S., LARSSON-COHN, U., CARLSON, L.A., BOBERG, J.:
Effects of an oral contraceptive agent on plasma lipids, plasma lipoproteins, the intravenous fat tolerance and the post-heparin lipoprotein lipase activity
Acta Med. Scand. 190, 301 (1971)

95. RUSS, E.M., EDER, H.A., BARR, D.P.:
Protein-lipid relationships in human plasma
I. In normal individuals
Amer. J. Med. 11, 468 (1951)

96. SACHS, B.A., WOLFMAN, L., HERZIG, N.:
Plasma lipid and lipoprotein alterations during oral contraceptive administration
Obstet. Gynec. 34, 530 (1969)

97. SAMPSON, P.:
Quit smoking - or suffer low blood HDL levels
J. Amer. Med. Ass. 239, 690 (1978)

98. SEIDEL, D.:
Pathogenese der Atherosklerose
Laboratoriumsmedizin 3, 37 (1978)

99. SEIDEL, D.:
Neue Basis für die Lipidtheorie
Selecta Nr. 7, 569 (1979)

100. SPELLACY, W.N., BUHI, W.C., DIRK, S.A., CABAL, R.:
The effect of estrogens, progestagen, oral contraceptives and intrauterine devices on fasting triglycerides and insulin levels
Fertility and Sterility 24, 178 (1973)

101. STASON, W.B., NEFF, R.K., MIETTINEN, O.S., JICK, H.:
Alcohol consumption and non-fatal myocardial infarction
Amer. J Epidemiol. 104, 603 (1976)

102. STEIN, O., STEIN Y.:
High density lipoproteins reduce the uptake of low density lipoproteins by human endothelial cells in culture
Biochim. biophys. Acta 431, 363 (1976)

103. STERN, M.P., BROWN, B.W., HASKELL, W.L., FARQUHAR, J.W., WEHRLE, C.L., WOOD, P.D.S.
Cardiovascular risk and use of estrogens or estrogen-progestagen combinations
J. Amer. Med. Ass. 235, 811 (1976)

104. STÖSSEL, J.P.:
Wie entsteht Arteriosklerose?
Med. Klinik 75, 348 (1980)

105. STOKES, T., WYNN, V.:
Serum lipids in women on oral contraceptives
Lancet II, 677 (1971)

106. Van GENT, C.M., Van der VOORT, H., HESSEL, L.W.:
High-density lipoprotein cholesterol, monthly variation and association with cardiovascular risk factors in 1.000 forty-year-old Dutch citizens
Clin. Chim. Acta 88, 155 (1978)

107. Van HOUTE, O., KESTELOOT, H.:
An epidemiological survey of risk factors for ischaemic heart disease in 42.804 men.
I. Serum cholesterol value
Acta Cardiol. 27, 527 (1972)

108. WALLACE, R.B., HOOVER, J., SANDLER, D., RIFKIND, B.M., TYROLER, H.A.:
Altered plasma-lipids associated with oral contraceptives or oestrogen consumption
Lancet II, 11 (1977)

109. WIELAND, H., NIAZI, M., BARTHOLOMÉ, M., SEIDEL, D.:
Eine neue Methode zur Messung von Plasmaproteinen
Das Ärztl. Laboratorium 26, 257 (1980)

110. WIELAND, H., SEIDEL, D.:
Fortschritte in der Analytik des Lipoproteinmusters
Innere Medizin Nr. 7, 5. Jhg., 290 (1978)

111. WILLIAMS, P., ROBINSON, D., BAILEY, A.:
High-density lipoprotein and coronary risk factors in normal men
Lancet I, 72 (1979)

112. WOLFRAM, G., SCHLIERF, G.:
LDL-Cholesterin und HDL-Cholesterin - Risikofaktor und Schutzfaktor?
Der Internist 20, 613 (1979)

113. WYNN, V., DOAR, J.W.H., MILLS, G.L.:
Some effects of oral contraceptives on serum-lipid and lipoprotein levels
Lancet II, 720 (1966)

114. WYNN, V., DOAR, J.W.H., MILLS, G.L., STOKES, T.:
Fasting serum triglyceride, cholesterol and lipoprotein levels during oral-contraceptive therapy
Lancet II, 756 (1969)

115. YANO, K., RHOADS, G.G., KAGAN, A.:
Coffee, alcohol and risk of coronary heart disease among Japanese men living in Hawaii
New Engl. J. Med. 297, 405 (1977)

116. ZIMMER, F., RIEBELING, V., BENKE, B., SCHUSTER, J., ROSKAMM, H.:
Das LDL-HDL - Verhältnis bei Patienten mit Koronarsklerose
Zeitschr. f. Kardiologie, Bd. 69, Heft 3, 149 (1980)

117. ZÖLLNER, N.:
Cholesterinspiegelsenkung - warum und womit?
Dt. Ärzteblatt 76, 199 (1979)

L e b e n s l a u f

Am 4.5.1947 wurde ich, Karl-Adolf Haversath, als Sohn des Zahnarztes Adolf Haversath und seiner Ehefrau Gerta, geb. Wallenborn, in Coesfeld geboren.

Meine Ausbildung war folgende:

1954 - 1958	Volksschule in Coesfeld
1958 - 1962	Gymnasium in Coesfeld
1962 - 1965	Realschule in Billerbeck
bis 1968	Gymnasium in Eringerfeld und Abitur
SS 1969	Studium der Rechtswissenschaften in Münster
1969 - 1972	Apothekerpraktikant in Dorsten
ab SS 1972	Studium der Zahnmedizin in Würzburg
August 1978	Staatsexamen Zahnmedizin
Oktober 1978 - April 1980	Wissenschaftl. Assistent an der Klinik und Poliklinik für Kieferchirurgie der Universität Würzburg
April 1980 - Juni 1981	Assistent in einer Zahnarztpraxis in Würzburg
Juli - August 1981	Praxisvertretung in Leingarten b. Heilbronn

Karl-Adolf Haversath